

PYRAZOLINE ALS PAR-1-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung von Pyrazolinen als Arzneimittel, neue Pyrazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen.

Thrombozyten (Blutplättchen) sind ein wesentlicher Faktor sowohl in der physiologischen Blutstillung (Hämostase) als auch bei thromboembolischen Erkrankungen. Insbesondere im arteriellen System kommt Thrombozyten eine zentrale Bedeutung in der komplexen Interaktion zwischen Blutkomponenten und Gefäßwand zu. Unerwünschte Thrombozytenaktivierung kann durch Bildung plättchenreicher Thromben zu thromboembolischen Erkrankungen und thrombotischen Komplikationen mit lebensbedrohlichen Zuständen führen.

Einer der potentesten Plättchenaktivatoren ist die Gerinnungsprotease Thrombin, die an verletzten Blutgefäßwänden gebildet wird und neben der Fibrinbildung zur Aktivierung von Thrombozyten, Endothelzellen und mesenchymalen Zellen führt (Vu TKH, Hung DT, Wheaton VI, Coughlin SR, *Cell* 1991, 64, 1057-1068). An Thrombozyten in vitro und in Tiermodellen hemmen Thrombin-Inhibitoren die Plättchenaggregation bzw. die Bildung plättchenreicher Thromben. Beim Menschen können arterielle Thrombosen erfolgreich mit Inhibitoren der Thrombozytenfunktion sowie Thrombin-Inhibitoren behandelt werden (Bhatt DL, Topol EJ, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003, 2, 15-28). Deshalb besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass Antagonisten der Thrombinwirkung auf Blutplättchen die Bildung von Thromben und das Auftreten von klinischen Folgen wie Herzinfarkt und Schlaganfall vermindern. Weitere zelluläre Thrombinwirkungen, z.B. auf Gefäßendothel- und -glattmuskelzellen, Leukozyten und Fibroblasten, sind möglicherweise für entzündliche und proliferative Erkrankungen verantwortlich.

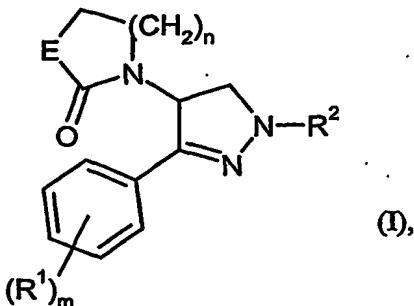
Die zellulären Effekte von Thrombin werden zumindest teilweise über eine Familie G-Protein-gekoppelter Rezeptoren (Protease Activated Receptors, PARs) vermittelt, deren Prototyp der PAR-1-Rezeptor darstellt. PAR-1 wird durch Bindung von Thrombin und proteolytische Spaltung seines extrazellulär liegenden N-Terminus aktiviert. Durch die Proteolyse wird ein neuer N-Terminus mit der Aminosäuresequenz SFLLRN... freigelegt, der als Agonist („Tethered Ligand“) zur intramolekularen Rezeptoraktivierung und Übertragung intrazellulärer Signale führt. Von der Tethered-Ligand Sequenz abgeleitete Peptide können als Agonisten des Rezeptors eingesetzt werden und führen auf Thrombozyten zur Aktivierung und Aggregation.

- 2 -

- Antikörper und andere selektive PAR-1-Antagonisten hemmen die Thrombin-induzierte Aggregation von Thrombozyten in vitro bei niedrigen bis mittleren Thrombinkonzentrationen (Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, Ishihara H, Coughlin SR, *J. Clin. Invest.* 1999, 103, 879-887). Ein weiterer Thrombinrezeptor mit möglicher Bedeutung für die Pathophysiologie 5 thrombotischer Prozesse, PAR-4, wurde auf humanen und tierischen Thrombozyten identifiziert. In experimentellen Thrombosen an Tieren mit einem dem Menschen vergleichbaren PAR-Expressionsmuster reduzieren PAR-1-Antagonisten die Bildung plättchenreicher Thromben (Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 304, 855-861).
- 10 In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Substanzen auf ihre plättchenfunktionshemmende Wirkung geprüft. In der Praxis haben sich nur wenige Plättchenfunktionshemmer bewährt. Es besteht daher ein Bedarf an Pharmazeutika, die spezifisch eine gesteigerte Plättchenreaktion hemmen ohne das Blutungsrisiko erheblich zu erhöhen und damit das Risiko von thromboembolischen Komplikationen vermindern. Im Gegensatz zur Inhibition der Proteaseaktivität von 15 Thrombin mit direkten Thrombin-Inhibitoren sollte eine Blockade des PAR-1 zur Hemmung der Thrombozytenaktivierung ohne Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes führen.
- Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue PAR-1-Antagonisten zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. thromboembolischen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.
- 20 EP-A 466 408, EP-A 438 690, EP-A 532 918 und WO 93/24463 beschreiben strukturell ähnliche Pyrazolin-Derivate und ihre Verwendung als Pestizide.

WO 02/00651 beschreibt Pyrazolin-Derivate als Faktor Xa-Inhibitoren zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel



25

in welcher

- 3 -

E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

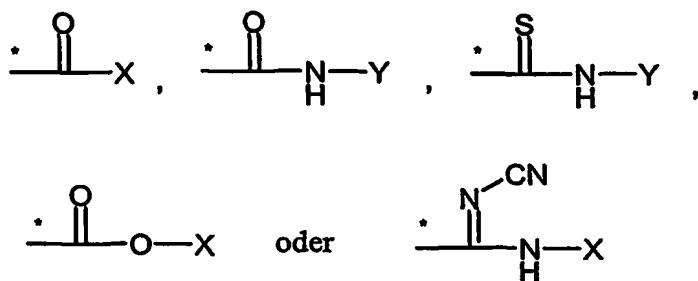
n für 1, 2 oder 3 steht,

5 R¹ für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkylaminocarbonyl oder -NH(C=O)OR⁹ steht,

wobei

R⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkylmethyl oder (C₆-C₁₀)-Arylmethyl steht,

10 R² für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

15 X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

Y für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

20 R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

- 4 -

- 5 wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocycll substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,
- 10 R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocycll, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkylthio, -OR⁵, -C(=O)R⁶ oder -NR⁷R⁸ steht,
- 15 20 wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocycll substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, gegebenenfalls mit Alkoxycarbonyl substituiertes Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,
- 25 R⁵ für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Benzyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Alkylcarbonyl steht,
- 30 wobei Aryl, Benzyl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,
- R⁶ für Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkylamino, Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, Benzyloxy oder 5- bis 10-gliedriges Heterocycll steht,

wobei Aryl oder Benzyloxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylamino carbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl.

10 R⁷ für Wasserstoff, Alkyl oder Benzyl steht,
 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl,
 gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonyl oder gegebenenfalls mit
 Alkyl substituiertes Arylsulfonyl steht.

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-
Erkrankungen, wie z.B. thromboembolischen Erkrankungen.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze; die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfundungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegenden Erfundung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfundenen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische

Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfundungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen umfassen Säure-additionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfundung solche Formen der erfundungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfundung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, *tert*-Butyl, *n*-Pentyl und *n*-Hexyl.

Alkylen steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylenrest mit in der Regel 1 bis 8, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt Methylen, Ethylen, Propylen, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl, Butan-1,3-diyl, Butan-2,4-diyl, Pentan-2,4-diyl, 2-Methyl-pantan-2,4-diyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy, Isopropoxy, *tert*-Butoxy, *n*-Pentoxy und *n*-Hexoxy.

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, *n*-Propylamino, Isopropylamino, *tert*-Butylamino, *n*-Pentylamino, *n*-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-*tert*-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylamino. *C₁-C₃*-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

10 Alkoxy carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, *n*-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, *tert*-Butoxycarbonyl, *n*-Pentoxy carbonyl und *n*-Hexoxy carbonyl.

15 Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, wobei die Alkylsubstituenten unabhängig voneinander in der Regel 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, *n*-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, *tert*-Butylaminocarbonyl, *n*-Pentylaminocarbonyl, *n*-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-*tert*-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino-carbonyl und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl. *C₁-C₃*-Alkylaminocarbonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminocarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocarbonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

25 Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, *n*-Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, *tert*-Butylcarbonyl, *n*-Pentylcarbonyl und *n*-Hexylcarbonyl.

Alkylcarbonyloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonyloxy, Ethylcarbonyloxy, *n*-Propylcarbonyloxy, Isopropylcarbonyloxy, *tert*-Butylcarbonyloxy, *n*-Pentylcarbonyloxy und *n*-Hexylcarbonyloxy.

30 Alkylcarbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, *n*-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, *tert*-Butylcarbonylamino, *n*-Pentylcarbonylamino und *n*-Hexylcarbonylamino.

Alkylsulfonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, *n*-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, *tert*-Butylsulfonyl, *n*-Pentylsulfonyl und *n*-Hexylsulfonyl.

Cycloalkyl steht für eine mono- oder bicyclische Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkyl seien genannt

5 Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Norbornyl.

Aryl per se und "Aryl" in Aryloxy und Arylcarbonylamino steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen Rest mit in der Regel 6 bis 14, bevorzugt 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

Aryloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Phenoxy und Naphthoxy.

10 Arylcarbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Phenylcarbonylamino und Naphthylcarbonylamino.

Heteroaryl steht für einen aromatischen mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl,

15 Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

Heterocycl steht für einen gegebenenfalls benzokondensierten, mono- oder bicyclischen, heterocyclischen Rest mit in der Regel 3 bis 10, vorzugsweise 5 bis 10, insbesondere 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der

20 Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocycl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, beispielhaft und vorzugsweise für Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuran-yl, Tetrahydro-thienyl, Pyranyl, Piperidin-1-yl, Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Thiopyranyl, Morpholin-1-yl, 25 Morpholin-2-yl, Morpholin-3-yl, Perhydroazepinyl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise für Fluor und Chlor.

Ein Symbol # an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr

30 als 90% verstanden wird (> 90% ee).

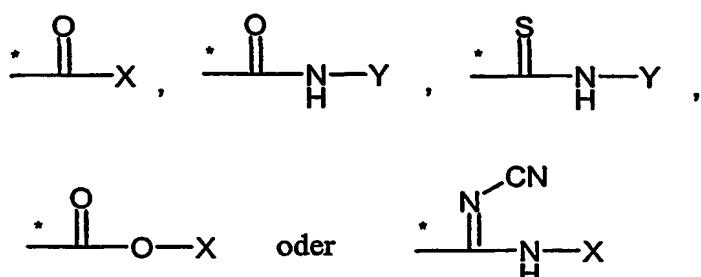
- 9 -

Wenn Reste in den Verbindungen der Formel (I), ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem 5 Substituenten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

- E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,
 - m für 0, 1, 2 oder 3 steht,
 - 10 n für 1, 2 oder 3 steht,
 - R¹ für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkylaminocarbonyl oder – NH(C=O)OR⁹ steht,
- wobei
- 15 R⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkylmethyl oder (C₆-C₁₀)-Arylmethyl steht,
 - R² für eine Gruppe der Formel



steht,

20 wobei

- * für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

- X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

- 10 -

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

Y für $(C_1\text{-}C_8)\text{-Alkylen-}R^4$ steht,

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin,
5 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, $(C_6\text{-}C_{10})\text{-Aryl}$, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, $(C_3\text{-}C_6)\text{-Cycloalkyl}$ oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

10 wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

15 R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, $(C_6\text{-}C_{10})\text{-Aryl}$, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, $(C_3\text{-}C_7)\text{-Cycloalkyl}$, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkylthio, $-OR^5$, $-C(=O)R^6$ oder $-NR^7R^8$ steht,

20 wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, gegebenenfalls mit Alkoxy carbonyl substituiertes Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

25 R⁵ für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkyl, $(C_6\text{-}C_{10})\text{-Aryl}$, Benzyl, $(C_3\text{-}C_7)\text{-Cycloalkyl}$ oder Alkylcarbonyl steht,

- 11 -

5 wobei Aryl, Benzyl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylamino-carbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

10 R⁶ für Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkylamino, Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, Benzyloxy oder 5- bis 10-gliedriges Heterocycl steht,

15 wobei Aryl oder Benzyloxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R⁷ für Wasserstoff, Alkyl oder Benzyl steht,

20 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonyl oder gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylsulfonyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

25 E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

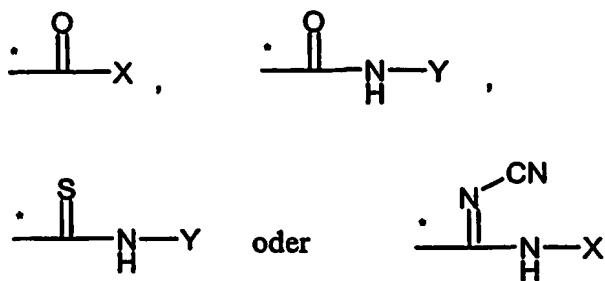
m für 0, 1 oder 2 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy steht,

R² für eine Gruppe der Formel

- 12 -



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

5 X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,Y für (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

10

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino,15 Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl,R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Phenyl, Naphthyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Cyano, Trifluormethyl, -OR⁵, -C(=O)R⁶ oder -NR⁷R⁸ steht,

20 wobei Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen,

25

- 13 -

Cyano, Nitro, Oxo, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl,

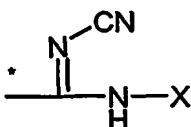
- 5 R⁵ für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl steht,
- R⁶ für (C₁-C₄)-Alkoxy steht,
- R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,
- R⁸ für (C₁-C₄)-Alkyl oder gegebenenfalls mit (C₁-C₄)-Alkyl substituiertes Phenylcarbonyl steht,
- 10

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solyate ihrer Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

- E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,
- 15 m für 0, 1 oder 2 steht,
- n für 1, 2 oder 3 steht,
- R¹ für Halogen, Amino, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,
- R² für eine Gruppe der Formel



- 20 steht,

wobei

- * für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,
- X für R³ oder (C₁-C₆)-Alkylen-R⁴ steht,

- 14 -

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Disfluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

5 wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

10 R⁴ für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Cyano, Trifluormethyl, -OR⁵ oder -NR⁷R⁸ steht,

15 wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Oxo, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

R⁵ für gegebenenfalls mit Fluor substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁸ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

20 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

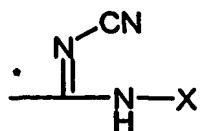
E für Methylen steht,

m für 1 steht,

n für 1 steht,

25 R¹ für Halogen steht,

R² für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

5 X für R³ oder (C₁-C₆)-Alkylen-R⁴ steht,

R³ für Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C₅-C₆)-Cycloalkyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

10 R⁴ für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Cyano, Trifluormethyl oder -OR⁵ steht,

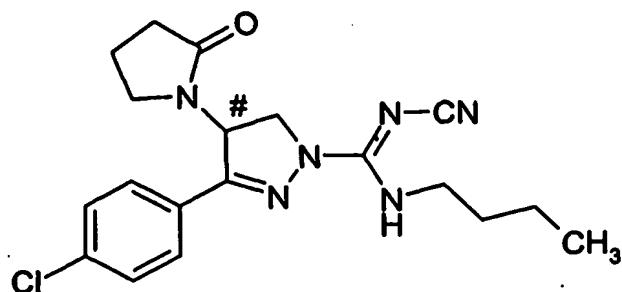
wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

15 R⁵ für Methyl oder Ethyl steht,

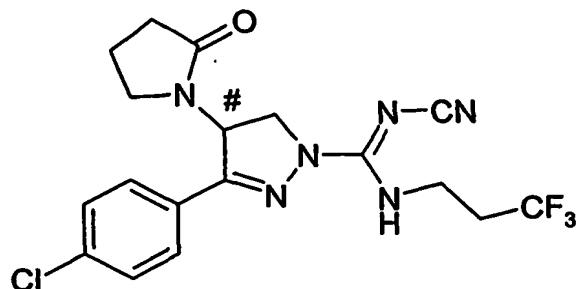
20 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Insbesondere bevorzugt ist die Verbindung *N*-Butyl-3-(4-chlorphenyl)-*N'*-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

- 16 -



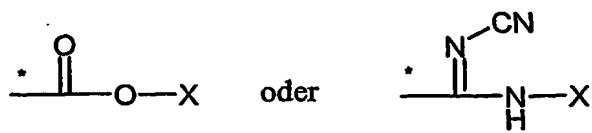
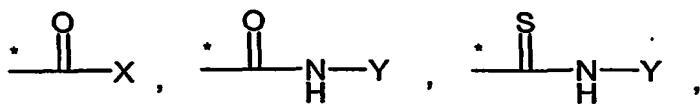
Insbesondere bevorzugt ist ebenfalls die Verbindung 3-(4-Chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-N-(3,3,3-trifluorpropyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

- E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,
 - m für 0, 1, 2 oder 3 steht,
 - n für 1, 2 oder 3 steht,
- 10 R¹ für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Amino-carbonyl, Alkoxy-carbonyl oder Alkylaminocarbonyl steht,
- R² für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

5 Y für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

15 R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Benzyloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylamino, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonylamino oder Alkylcarbonyloxy steht,

20 wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

- 18 -

zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. thromboembolischen Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

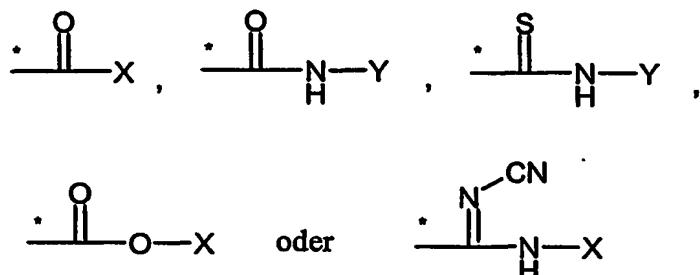
5 E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxy carbonyl oder Alkylaminocarbonyl steht,

10 R² für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

15 X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

Y für (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

20 wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl,

Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

5 R^4 für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C_6 - C_{10})-Aryl, (C_6 - C_{10})-Aryloxy, Benzyloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylamino, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonylamino oder Alkylcarbonyloxy steht,

10 wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

15 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

20 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

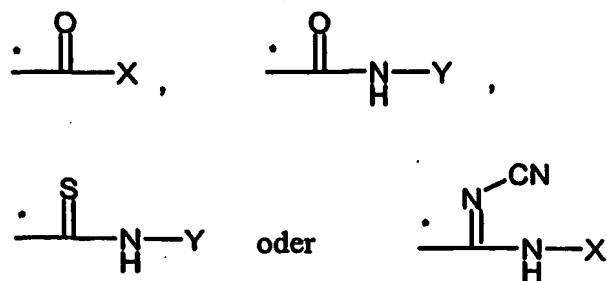
m für 0, 1 oder 2 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

25 R^1 für Halogen, Cyano, Nitro, Alkyl oder Alkoxy steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel

- 20 -



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

5 X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,Y für (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,10 wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkyl-carbonyl,15 R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, Naphthyl, Phenyl-oxy, Benzyloxy, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls mit (C₁-C₄)-Alkyl substituiertes Phenylcarbonylamino oder (C₁-C₄)-Alkylcarbonyloxy steht,

20 wobei Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Trichlormethyl,

- 21 -

Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl,

5 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

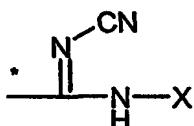
E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

m für 0 oder 1 steht,

10 n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R² für eine Gruppe der Formel



steht,

15 wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₆)-Alkylen-R⁴ steht,

20 R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C₅-C₆)-Cycloalkyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

- 22 -

R⁴ für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₁-C₄)-Alkylamino steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

10 E für Methylen steht,

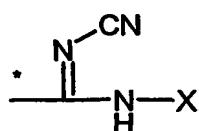
m für 1 steht,

n für 1 steht,

R¹ für Halogen steht,

R² für eine Gruppe der Formel

15



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₆)-Alkylen-R⁴ steht,

20 R³ für Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C₅-C₆)-Cycloalkyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

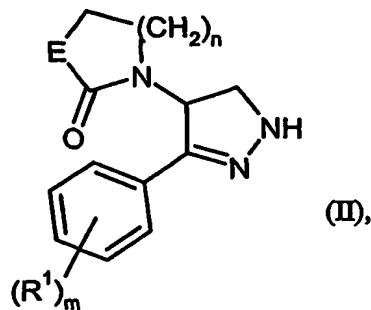
- 23 -

R^4 für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel (I), wobei Verbindungen der Formel



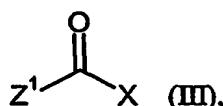
10

in welcher

R^1 , E, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

entweder

[A] mit Verbindungen der Formel



15

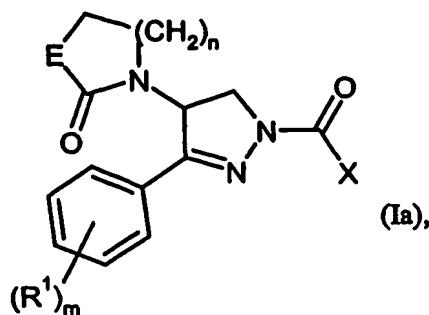
in welcher

X die oben angegebene Bedeutung aufweist und

Z^1 für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, oder Hydroxy steht,

zu Verbindungen der Formel

- 24 -



in welcher

R¹, E, X, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

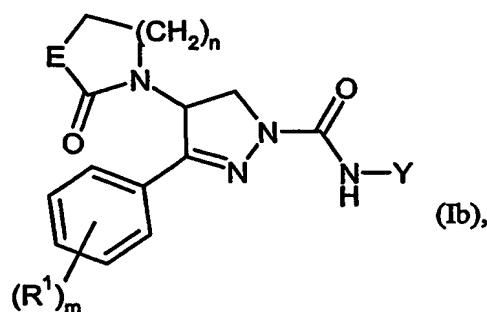
5 [B] mit Verbindungen der Formel



in welcher

Y die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel



10

in welcher

R¹, E, Y, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

[C] mit Verbindungen der Formel



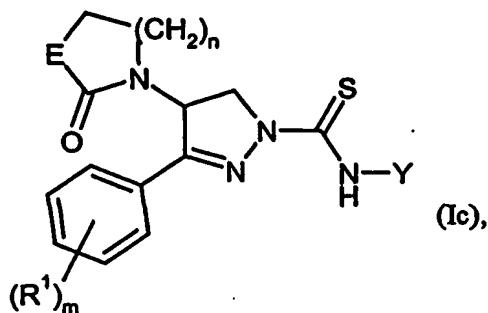
15

- 25 -

in welcher

Y die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel



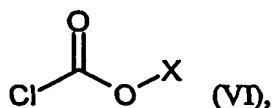
5

in welcher

R¹, E, Y, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

[D] mit Verbindungen der Formel

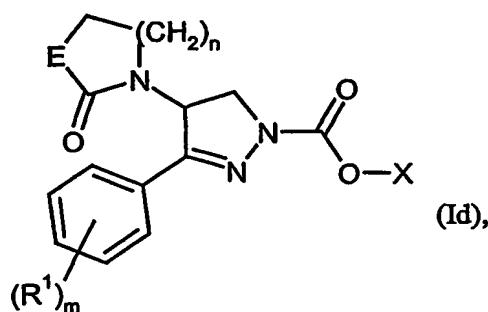


10

in welcher

X die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel



in welcher

- 26 -

R^1 , E, X, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

[E] in zwei Stufen zunächst mit Diphenylcyanocarboimidat und anschließend mit Verbindungen der Formel

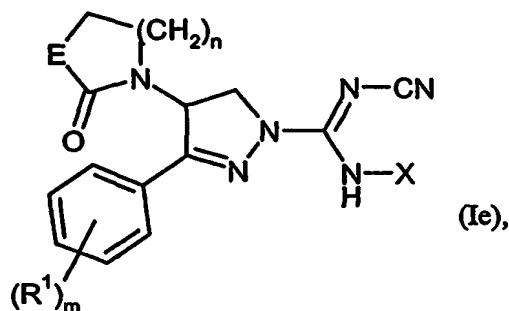
5

$X-NH_2$ (VII),

in welcher

X die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel



10

in welcher

R^1 , E, X, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umgesetzt werden.

Die allgemeine Formel (I) umfasst die Verbindungen der Formeln (Ia), (Ib), (Ic), (Id) und (Ie).

Die Umsetzung gemäß Verfahren [A] (Z^1 = Halogen), Verfahren [B], Verfahren [C] und Verfahren 15 [D] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder 20 Acetonitril, bevorzugt ist Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-*tert*-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, 5 bevorzugt ist Diisopropylethylamin oder Triethylamin.

Die Umsetzung gemäß Verfahren [A] (Z^1 = Hydroxy) erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -70°C bis 40°C bei Normaldruck.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert*-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxy-carbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat, oder *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetra-methyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoro-borat (TPTU) oder *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenztriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, mit Basen. 10 15 20

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin, oder DBU, DBN, 25 Pyridin, oder Mischungen der Basen, bevorzugt ist eine Mischung aus 4-Dimethylaminopyridin und *N*-Methylmorpholin.

Vorzugsweise wird die Kondensation mit *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxybenztriazol (HOBt), 4-Dimethylaminopyridin und *N*-Methylmorpholin durchgeführt.

30 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-*tert*-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe

- 28 -

wie Benzol, Xylool, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Essigsäureethylester, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, im Falle von wassermischbaren Lösungsmitteln auch Gemische derselben mit Wasser, bevorzugt ist Dimethylformamid.

- 5 Die Umsetzung gemäß Verfahren [E] erfolgt vorzugsweise in zwei Stufen:

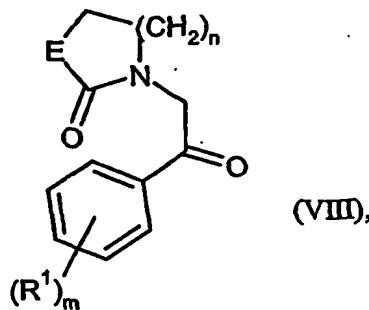
Die Umsetzung in der ersten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol oder *iso*-Propanol, bevorzugt ist *iso*-Propanol.

- 10 Die Umsetzung in der zweiten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol oder *iso*-Propanol, bevorzugt ist Ethanol.

- 15 Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder und können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 , E, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

- 20 in einem zweistufigen Verfahren zunächst mit Formaldehyd und anschließend mit Hydrazinhydrat umgesetzt werden.

Die Umsetzung in der ersten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

- 29 -

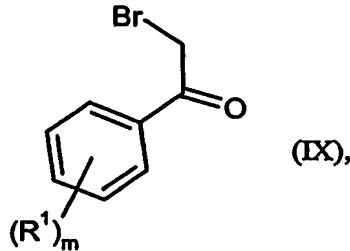
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol oder *iso*-Propanol, bevorzugt ist Ethanol.

Basen sind beispielsweise organische Basen wie Aminbasen, z.B. Piperidin, Triethylamin, Diisopropylethylamin oder DBU, bevorzugt ist Piperidin.

- 5 Die Umsetzung in der zweiten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol oder *iso*-Propanol, bevorzugt ist Ethanol.

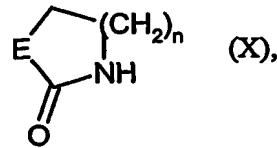
- 10 Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder und können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 und m die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

- 15 mit Verbindungen der Formel



in welcher

E und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umgesetzt werden.

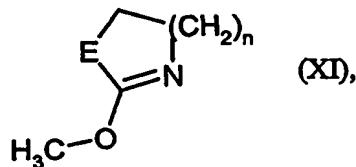
- 30 -

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls unter Zusatz von Kaliumiodid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-*tert*-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan oder Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, oder andere Lösungsmittel wie Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-*tert*-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Natriumhydrid, Pyridin oder DBU, bevorzugt ist Natriumhydrid.

In einem alternativen Verfahren können unter denselben Reaktionsbedingungen auch anstelle von Verbindungen der Formel (X) Verbindungen der Formel



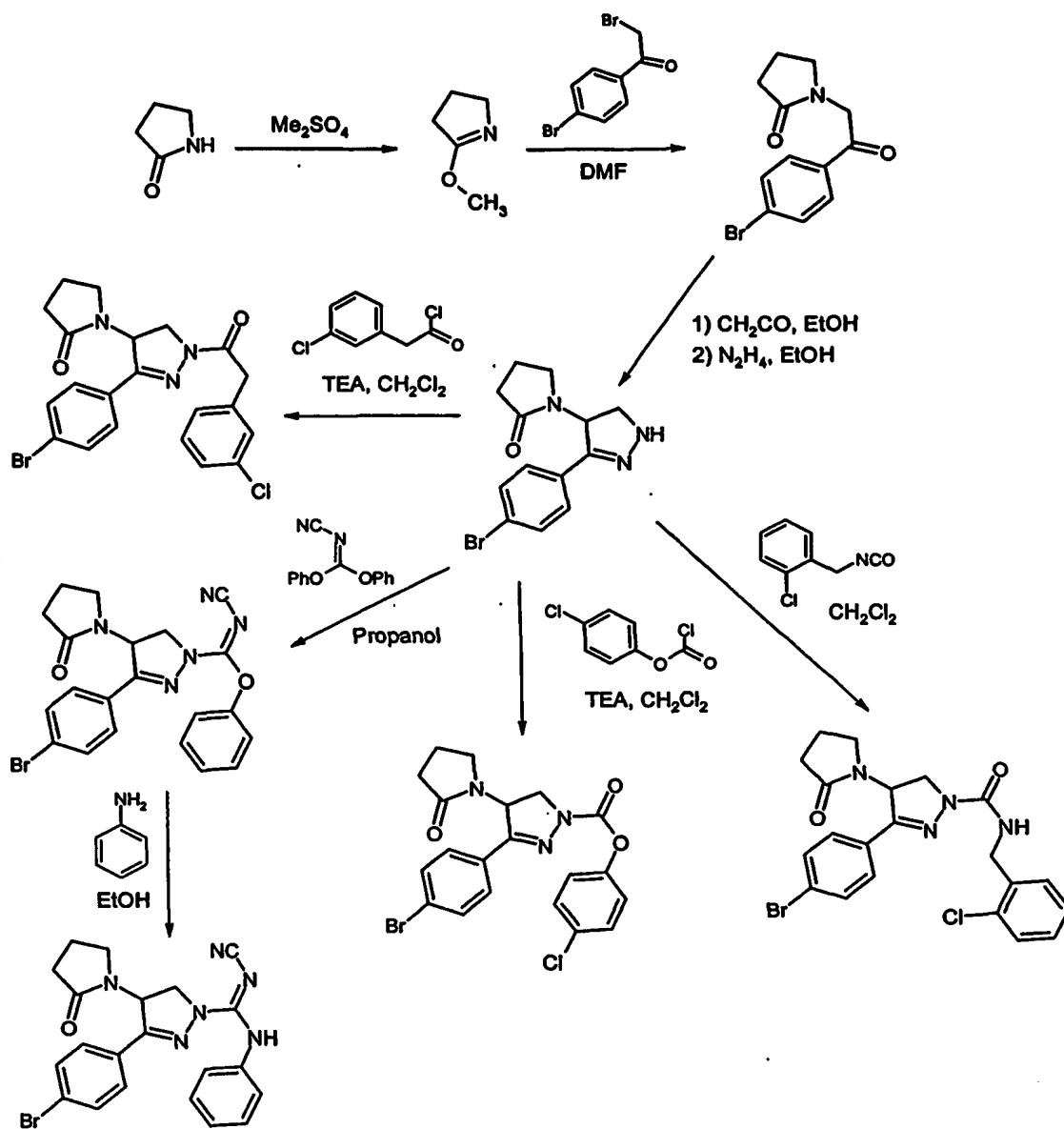
in welcher

E und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formeln (III), (IV), (V), (VI), (VII), (IX) und (X) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) kann durch folgendes Syntheseschemat verdeutlicht werden.

Schema 1:

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Es handelt sich dabei um PAR-1-Antagonisten.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise Herz-

Kreislauf Erkrankungen, beispielsweise thromboembolischen Erkrankungen und/oder thrombotischen Komplikationen.

Hierzu zählen im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere Herzinfarkt, stabile Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Schlaganfall, wie z.B. thrombotischer Hirnschlag und 5 thromboembolischer Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, Reokklusion und Restenose nach Koronarinterventionen (Reokklusion und Restenose nach percutanen Koronarinterventionen, Reokklusion und Restenose nach koronaren Bypassoperationen), disseminierte intravasale Gerinnung, tiefe Venenthrombosen und Thromboembolie.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden zur Unterstützung von 10 thrombolytischer Therapie, zur Beeinflussung der Wundheilung, bei der Vorbeugung und Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen, wie z.B. Restenose, koronaren Herzkrankheiten, cerebralen Ischämien und peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, von Herzinsuffizienz, von Bluthochdruck, von entzündlichen Erkrankungen, wie z.B. Asthma, entzündlichen Lungenerkrankungen, Glomerulonephritis, entzündlichen Darmerkrankungen und 15 rheumatischen Erkrankungen des Bewegungsapparats, von degenerativen Erkrankungen, wie z.B. neurodegenerativen Erkrankungen und Osteoporose und von neoplastischen Erkrankungen, wie z.B. Krebs.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor 20 genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder 25 Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe.

Der Wirkstoff, die erfindungsgemäße Verbindung, kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu 30 diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfundungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die

5. die erfundungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten, sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfundungsgemäßen Verbindungen kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.
- 10

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Bevorzugt ist die orale Applikation.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulver-

20. inhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder, Stents oder Implantate.
- 15

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nichttoxischer,

25. pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natrium-dodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymeren (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

30. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfundungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren inerten nicht-

toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler

5 Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg je 24 Stunden.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

10 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10% w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

A) **Beispiele****Abkürzungen:**

Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
CDCl ₃	Deuterchloroform
CO ₂	Kohlendioxid
d	Tag
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
eq.	Äquivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
ges.	gesättigt
h	Stunde
HOEt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	Konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
min.	Minuten
MS	Massenspektroskopie
MW	Molekulargewicht [g/mol]
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran

HPLC und LC-MS Methoden:

Methode 1 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60mm x 2mm, 3.5µm; Eluent A: 5ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0min 2%B, 0.5min 2%B, 4.5min 90%B, 6.5min 90%B; Fluss: 0.75ml/min, Temp.: 30°C, UV-Detektion: 210 nm.

- 5 **Methode 2 (LC-MS):** Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0min 100%A → 0.2min 100%A → 2.9min 30%A → 3.1min 10%A → 4.5min 10%A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.
- 10 **Methode 3 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500µl 50%ige Ameisensäure / 1, Eluent B: Acetonitril + 500µl 50%ige Ameisensäure / 1; Gradient: 0.0min 0%B → 2.9min 70%B → 3.1min 90%B → 4.5min 90%B; Ofen: 50°C, Fluss: 0.8ml/min, UV-Detektion: 210 nm.
- 15 **Methode 4 (LC-MS):** Instrument MS: Micromass TOF (LCT); Instrument HPLC: 2-Säulen-Schaltung, Waters2690; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4.6 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 95%A → 1.8 min 25%A → 1.9 min 10%A → 2.0 min 5%A → 3.2 min 5%A; Ofen: 40°C; Fluss: 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.
- 20 **Methode 5 (LC-MS):** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0min 100%A → 0.2min 100%A → 2.9min 30%A → 3.1min 10%A → 4.5min 10%A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8ml/min, UV-Detektion: 210 nm.
- 25 **Methode 6 (HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0min 2%B, 0.5min 2%B, 4.5min 90%B, 15min 90%B; Fluss: 0.75ml/min, Temp.: 30°C, UV-Detektion: 210 nm.
- 30 **Methode 7 (GC-MS):** Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35MS, 30m x 250µm x 0.25µm; konstanter Fluss mit Helium: 0.88ml/min; Ofen: 60°C; Inlet: 250°C; Gradient: 60°C (0.30 min halten), 50°C/min → 120°C, 16°C/min → 250°C, 30°C/min → 300°C (1.7 min halten).

Methode 8 (HPLC, Enantiomerentrennung): Chiraler Kieselgelselektor KBD 6136 (10µm, 350x30mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Eluent: *tert*-Butylmethylether/Essigsäureethylester 90/10; Temperatur: 24°C; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

- 5 **Methode 9 (HPLC):** Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361A (250x4.6mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Eluent: *tert*-Butylmethylether/Essigsäureethylester 40/10; Temperatur: 24°C; Fluss: 1 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

- 10 **Methode 10 (HPLC, Enantiomerentrennung):** Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361A (250x20mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); *Iso*-
10 Hexan/Essigsäureethylester 20/10; Temperatur: 24°C; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

Methode 11 (HPLC): Analytische HPLC: Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361A (250x4.6mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); *Iso*-Hexan/Essigsäureethylester 3/7; Temperatur: 24°C; Fluss: 1 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

- 15 **Methode 12 (HPLC, Enantiomerentrennung):** Säule: Chiralcel OD (250x20mm);
15 Methanol/Isopropanol 1/1; Temperatur: 24°C; Fluss: 20 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

- 20 **Methode 13 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

- 25 **Methode 14 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

- 30 **Methode 15 (LC-MS):** Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

Methode 16 (LC-MS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A \rightarrow 2.5 min 30%A \rightarrow 3.0 min 5%A \rightarrow 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 17 (HPLC, Diastereomeren-/Enantiomerentrennung): Chiraler Selektor Chiralpak AD-H (250 mm x 20 mm); *iso*-Hexan/Ethanol 55:45 (vol/vol); Temperatur: 25°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.

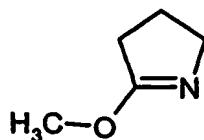
Methode 18 (HPLC, Enantiomerentrennung): Chiraler Kieselgelsektor KBD 5326 (250 mm x 10 mm) basierend auf dem Sektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Essigsäureethylester; Temperatur: 24°C; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

Methode 19 (HPLC, Enantiomerentrennung): Chiraler Kieselgelsektor KBD 5326 (250 mm x 20 mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-dicyclopropylmethylamid); Essigsäureethylester; Temperatur: 24°C; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 260 nm.

15 Methode 20 (HPLC, Enantiomerentrennung): Chiraler Kieselgelsektor KBD 5326 (250 mm x 20 mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-dicyclopropylmethylamid); Essigsäureethylester; Temperatur: 24°C; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 280 nm.

20 Methode 21 (HPLC, Enantiomerentrennung): Chiraler Selektor Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 20 mm); *iso*-Hexan/Ethanol 40:60 (vol/vol); Temperatur: 40°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.

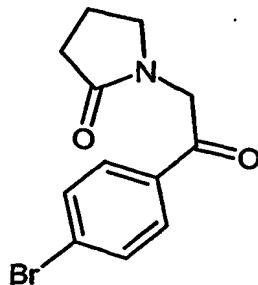
Methode 22 (HPLC, Enantiomerentrennung): Chiraler Selektor Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 20 mm); *iso*-Hexan/Ethanol 50:50 (vol/vol); Temperatur: 25°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.

Ausgangsverbindungen:Beispiel I5-Methoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol

- 5 20 g (235 mmol) Pyrrolidin-2-on werden zu 22.2 ml (235 mmol) Dimethylsulfat gegeben und die
erhaltene Mischung wird 16 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen wird auf 200 ml ges. wässrige
Kaliumcarbonat-Lösung gegeben und 30 min gerührt. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert
und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen
des Lösungsmittels wird durch Destillation (70 mbar) gereinigt. Man erhält 10.2 g (44% d. Th.)
10 des gewünschten Produktes.

GC-MS (Methode 7): $R_t = 2.57$ minMS (ESIpos): $m/z = 99$ ($M+H$)⁺¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.95$ -2.12 (m, 2H), 2.46 (dd, 2H), 3.66 (tt, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm.Beispiel II

- 15 1-[2-(4-Bromphenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-on



- Eine Lösung von 26.4 g (94.9 mmol) 2-Brom-1-(4-bromphenyl)-2-ethanon in 90 ml DMF wird mit
11.3 g (114 mmol) 5-Methoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol versetzt und anschließend wird 24 h bei
50°C gerührt. Nach Abkühlen wird die Lösung in Wasser eingetragen und mit Dichlormethan
20 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und nach

- 40 -

Einengen wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Essigsäureethylester) aufgereinigt. Man erhält 17.2 g (64% d. Th.) des gewünschten Produktes.

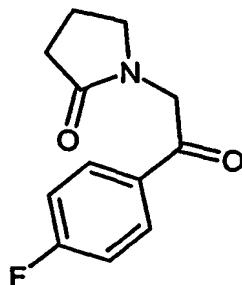
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.93$ min

MS (ESIpos): $m/z = 282$ ($M+H$)⁺

5 1 H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.12$ (dt, 2H), 2.47 (dd, 2H), 3.48 (dd, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.83 (d, 2H) ppm.

Beispiel III

1-[2-(4-Fluorphenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-on



10 Eine Lösung von 4.00 g (18.4 mmol) 2-Brom-1-(4-fluorphenyl)-2-ethanon in 15 ml DMF wird mit 2.19 g (22.1 mmol) 5-Methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrol versetzt und anschließend wird 24 h bei 50°C gerührt. Nach Abtrennen wird die Lösung in Wasser eingerührt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und nach Einengen wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Cyclohexan/Essigsäure-15 ethylester 4:1 → Essigsäureethylester) aufgereinigt. Man erhält 3.93 g (90% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.56$ min

MS [DCI (NH_3)]: $m/z = 222$ ($M+H$)⁺

19 1 H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.93$ -2.07 (m, 2H), 2.30 (dd, 2H), 3.39 (dd, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.34-7.44 (m, 2H), 8.03-8.11 (d, 2H) ppm.

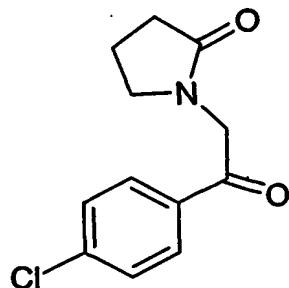
In Analogie zu Beispiel II werden die Verbindungen der Beispiele IV bis IX hergestellt.

- 41 -

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute	R _t [min] (Methode)	Masse DCI (NH ₃)
IV		37%	3.53 (1)	251 [M+NH ₄] ⁺
V		51%	3.77 (1)	235 [M+NH ₄] ⁺
VI		74%	3.49 (1)	221 [M+NH ₄] ⁺
VII		81%	3.40 (1)	246 [M+NH ₄] ⁺
VIII		63%	4.25 (1)	310 [M+H] ⁺

- 42 -

Beispiel	Struktur	Ausbeute	R _t [min] (Methode)	Masse DCI (NH ₃)
IX		92%	3.81 (1)	255 [M+NH ₄] ⁺

Herstellungsverfahren zu Beispiel IX**1-[2-(4-Chlorophenyl)-2-oxoethyl]pyrrolidin-2-on**

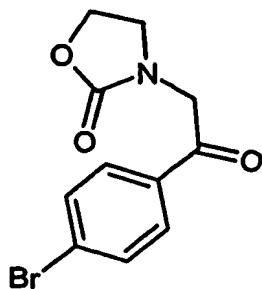
- 5 29.44 g (126.09 mmol) 4-Chlorphenacylbromid werden mit 15 g (151.31 mmol) 5-Methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrol in 100 ml Dimethylformamid über Nacht auf 50°C erwärmt. Anschließend wird die Lösung in 800 ml Wasser gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden 30 g (98% d. Th.) des
10 Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 14): R_t = 1.65 min,MS (ESIpos): m/z = 238 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.00 (m, 2H), 2.29 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.99 (d, 2H).

15 Beispiel X**3-[2-(4-Bromophenyl)-2-oxoethyl]-1,3-oxazolidin-2-on**

- 43 -



Eine Suspension von 79 mg (2.0 mmol) Natriumhydrid in 3.6 ml THF wird mit 157 mg (1.80 mmol) 1,3-Oxazolidin-2-on versetzt und es wird 1 h bei RT gerührt. Es werden 60 mg (0.36 mmol) Kaliumiodid sowie eine Lösung von 500 mg (1.80 mmol) 2-Brom-1-(4-bromphenyl)-2-ethanon in 5 3.6 ml THF hinzugegeben und anschließend wird 20 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen wird vorsichtig mit 15 ml Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1) aufgereinigt. Man erhält 49 mg (8% d. Th.) des gewünschten 10 Produktes.

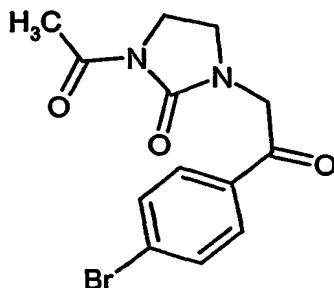
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.94$ min

MS [DCI (NH₃)]: m/z = 301 (M+NH₄)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.55$ (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.81-7.85 (m, 2H) ppm.

15 **Beispiel XI**

1-Acetyl-3-[2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]imidazolidin-2-on



Eine Suspension von 79 mg (2.0 mmol) Natriumhydrid in 4 ml THF wird mit 230 mg (1.80 mmol) 1-Acylimidazolidin-2-on versetzt und es wird 1 h bei RT gerührt. Es wird mit 4 ml THF verdünnt 20 und die Suspension wird zu einer Mischung von 60 mg (0.36 mmol) Kaliumiodid und 500 mg

- 44 -

(1.80 mmol) 2-Brom-1-(4-bromphenyl)-2-ethanon in 4 ml THF gegeben. Es wird anschließend 20 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen wird vorsichtig mit 15 ml Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen wird durch Flash-
5 Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Ethanol 100:1) aufgereinigt. Man erhält 139 mg (24% d. Th.) des gewünschten Produktes.

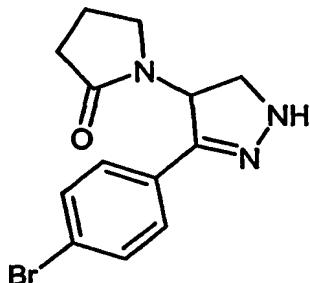
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.05$ min

MS (ESIpos): $m/z = 325$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26$ (s, 3H), 3.73 (dd, 2H), 4.44 (dd, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.62-
10 7.67 (m, 2H), 7.79-7.86 (m, 2H) ppm.

Beispiel XII

1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on



Zu einer Lösung von 4.67 g (16.6 mmol) 1-[2-(4-Bromphenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-on
15 (Beispiel II) und 2.01 g (24.8 mmol) Formaldehyd in 25 ml Ethanol wird 2.46 ml (24.8 mmol) Piperidin getropft. Es wird 20 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit 6 ml Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird in 100 ml Ethanol suspendiert und mit 2.86 g (57.1 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Die Suspension wird 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit einem
20 Gemisch aus 24 ml Diethylether und 8 ml Wasser verrührt. Der Feststoff wird abfiltriert, zweimal mit 3 ml Diethylether gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 3.70 g (73% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.69$ min

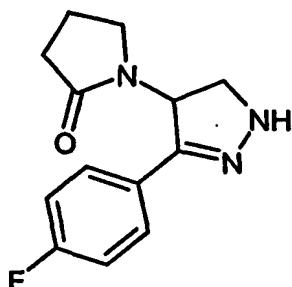
MS (ESIpos): $m/z = 308$ ($M+H$)⁺

- 45 -

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.78-2.05 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 2H), 2.98 (ddd, 1H), 3.38 (ddd, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 5.87 (dd, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 2H) ppm.

Beispiel XIII

1-[3-(4-Fluorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on



5

Zu einer Lösung von 3.90 g (17.6 mmol) 1-[2-(4-Fluorphenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel III) und 2.15 g (26.4 mmol) Formaldehyd in 30 ml Ethanol wird 2.62 ml (26.4 mmol) Piperidin getropft. Es wird 18 h bei 70°C gerührt. Nach Befreien vom Lösungsmittel wird das Rohprodukt in 30 ml Ethanol suspendiert und mit 4.49 g (90 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Die 10 Suspension wird 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der Feststoff abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Man erhält 2.19 g (34% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.28 min

MS (ESIpos): m/z = 248 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.76-2.05 (m, 2H), 2.23-2.48 (m, 2H), 3.01 (ddd, 1H), 3.38 (ddd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 5.83 (dd, 1H), 7.01-7.19 (m, 2H), 7.65-7.74 (m, 2H) ppm.

In Analogie zu Beispiel XII werden die Verbindungen der Beispiele XIV bis XX hergestellt.

- 46 -

Bei-spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Temp. Methylenierung)	R _t [min] (Methode)	Masse
XIV		21% (50°C)	3.27 (1)	260 ESIpos [M+H] ⁺
XV		9% (50°C 20h; dann 70°C 20h)	3.42 (1)	244 ESIpos [M+H] ⁺
XVI		19% (50°C 20h; dann 70°C 20h)	3.18 (1)	230 ESIpos [M+H] ⁺
XVII		50% (RT 48h)	3.35 (1)	255 ESIpos [M+H] ⁺

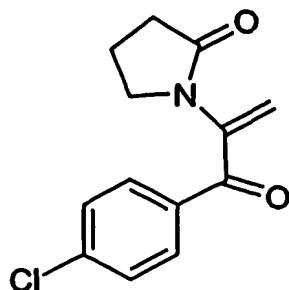
Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Temp. Methylenierung)	R _t [min] (Methode)	Masse
XVIII		67% (RT 48h)	3.61 (1)	264 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺
XIX		21% (RT 20h)	3.76 (1)	310 ESIpos [M+H] ⁺
XX		24% (RT 20h)	2.18 (2)	311 ESIpos [M+H] ⁺

Herstellungsverfahren zu Beispiel XVIII

1. Stufe

1-[1-(4-Chlorbenzoyl)vinyl]pyrrolidin-2-on

- 48 -



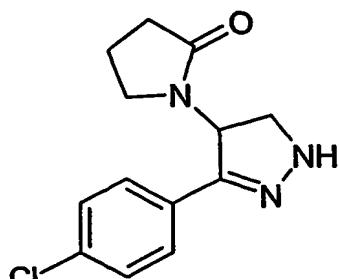
13 g (54.69 mmol) 1-[2-(4-Chlorophenyl)-2-oxo-ethyl]pyrrolidin-2-on werden mit 6.65 g (82.04 mmol) 37%igem Formaldehyd in 150 ml Ethanol vorgelegt und mit 6.98 g (82.04 mmol) Piperidin über Nacht auf 70°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im 5 Vakuum entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

LC-MS (Methode 13): R_t = 1.97 min,

MS (ESIpos): m/z = 249 ($M+H$)⁺

2. Stufe

1-[3-(4-Chlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]pyrrolidin-2-on



10

17.58 g (70.40 mmol) 1-[1-(4-Chlorobenzoyl)vinyl]pyrrolidin-2-on werden in 100 ml Ethanol gelöst und mit 12.33 g (246.4 mmol) Hydrazinhydrat eine Stunde unter Argon auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das ausgefallene Produkt abfiltriert und zweimal mit wenig Ethanol gewaschen. Es werden 7.05 g (44% d. Th.) Produkt erhalten.

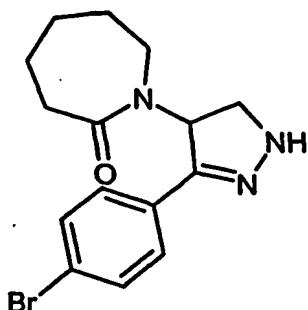
15 LC-MS (Methode 13): R_t = 1.72 min,

MS (ESIpos): m/z = 264 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.74 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 5.66 (dd, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.61 (m, 1H).

Beispiel XXI

1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-azepan-2-on



Zu einer Lösung von 1.90 g (6.31 mmol) 1-[2-(4-Bromphenyl)-2-oxo-ethyl]-azepan-2-on (Beispiel VIII) und 0.75 g (9.19 mmol) Formaldehyd in 15 ml Ethanol wird 0.67 ml (6.74 mmol) Piperidin getropft. Es wird 23 h bei RT gerührt, dann für 44 h bei 50°C. Nach Zugabe von 0.20 g (2.45 mmol) Formaldehyd wird 24 h bei 70°C gerührt. Nach Einengen im Vakuum erhält man 2.63 g Rohprodukt. 0.69 g (2.15 mmol) des Rohproduktes werden in 15 ml Ethanol suspendiert und mit 0.38 g (7.52 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Die Suspension wird 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit 7.5 ml Diethylether verrührt. Der Feststoff wird abfiltriert, zweimal mit 3 ml Diethylether gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 0.55 g (71% d. Th.) des gewünschten Produktes.

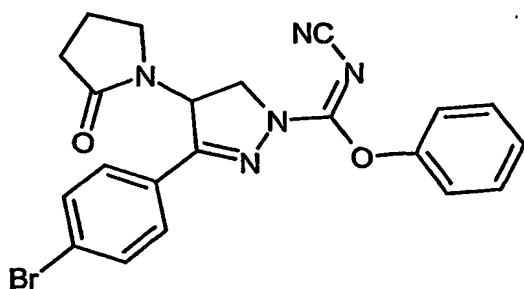
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.89$ min

MS (ESIpos): $m/z = 338$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.39$ -1.76 (m, 6H), 2.54 (dd, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.45 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 5.85 (br.s, 1H), 6.35 (dd, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H) ppm.

Beispiel XXII

3-(4-Bromphenyl)-N-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat



- 50 -

Eine Suspension von 387 mg (1.62 mmol) Diphenylcyanocarboimidat in 7.5 ml 2-Propanol wird mit 500 mg (1.62 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) versetzt. Es wird 3 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit etwas Diethylether gewaschen. Man erhält 409 mg (56% d. Th.) des gewünschten Produktes.

5

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.43$ min

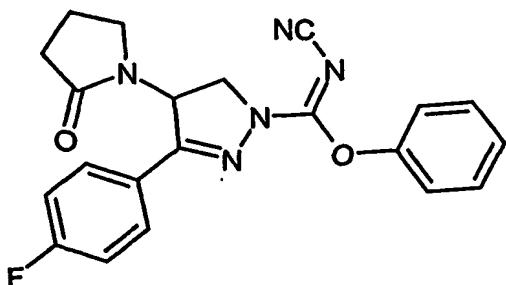
MS (ESIpos): $m/z = 452$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.83-2.20$ (m, 2H), 2.25-2.57 (m, 2H), 3.01 (ddd, 1H), 3.36 (ddd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 6.21 (dd, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 2H) 7.52-7.61 (m, 2H), 7.65-7.77 (m, 2H) ppm.

10

Beispiel XXIII

3-(4-Fluorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat



Eine Suspension von 482 mg (2.02 mmol) Diphenylcyanocarboimidat in 9 ml 2-Propanol wird mit 500 mg (2.02 mmol) 1-[3-(4-Fluorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XIII) versetzt. Es wird 3 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Man erhält 570 mg (72% d. Th.) des gewünschten Produktes.

15

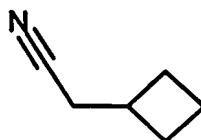
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.30$ min

20

MS (ESIpos): $m/z = 392$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.88-2.15$ (m, 2H), 2.30-2.53 (m, 2H), 3.02 (ddd, 1H), 3.36 (ddd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 6.21 (dd, 1H), 7.08-7.20 (m, 4H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 2H) ppm.

- 51 -

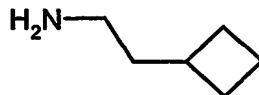
Beispiel XXIV**Cyclobutylacetonitril**

Zu einer Lösung von 500 mg (3.36 mmol) Brommethylcyclobutan in 4 ml Dimethylsulfoxid
 5 werden 181 mg (3.69 mmol) Natriumcyanid und 50 mg (0.34 mmol) Natriumiodid gegeben. Das
 Gemisch wird 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt, dann mit gesättigter Natriumchloridlösung
 versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter
 Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum
 eingeengt. Als Zwischenprodukt werden 100 mg (31% d. Th.) Cyclobutylacetonitril in Form eines
 10 Öls erhalten.

GC-MS (Methode 7): $R_t = 3.14$ min.

MS (ESI pos) $m/z = 95$ (M^+)

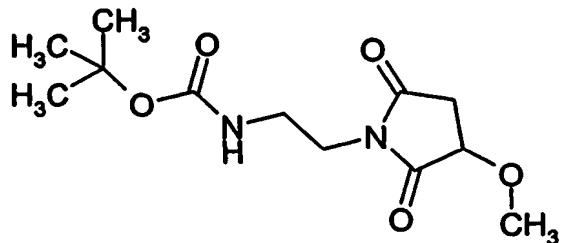
1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.65-1.9$ (m, 4H), 2.0-2.15 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 3H).

Beispiel XXV**15 2-Cyclobutylethylamin**

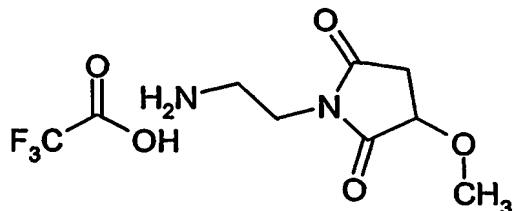
Zu einer Lösung von 100 mg (1.05 mmol) Cyclobutylacetonitril in 2 ml absolutem THF werden
 unter Argon 3.15 ml (3.15 mmol) einer 1M Lösung von Boran-Tetrahydrofuran-Komplex in THF
 gegeben und das Gemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird vorsichtig mit
 20 Methanol versetzt und nach 1 h die Lösung im Vakuum eingeengt. Als Produkt werden 120 mg
 (quant.) 2-Cyclobutylethylamin in Form eines Öls erhalten, das ohne weitere Reinigung in der
 nächsten Stufe eingesetzt wird.

GC-MS (Methode 7): $R_t = 2.73$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 100$ ($M+H^+$)

Beispiel XXVI**tert-Butyl-[2-(3-methoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl]carbamat**

5 0.123 g (0.769 mmol) *N*-Boc-ethylendiamin werden mit 0.1 g (0.769 mmol) 3-Methoxy-
dihydrofuran-2,5-dion vermischt und langsam auf 160°C erhitzt. Die Temperatur wird zwei
Stunden gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Produkt ohne weitere Reinigung
zu 1-(2-Aminoethyl)-3-methoxypyrrolidin-2,5-dion-Trifluoracetat umgesetzt.

Beispiel XXVII**1-(2-Aminoethyl)-3-methoxypyrrolidin-2,5-dion-Trifluoracetat**

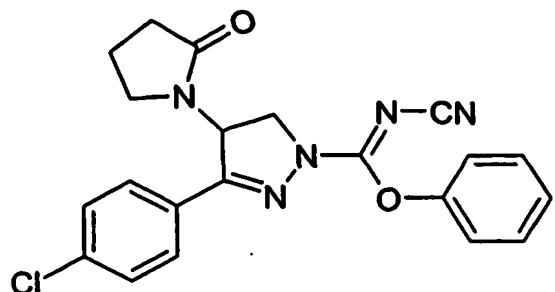
10

0.21 g (0.77 mmol) *tert*-Butyl-[2-(3-methoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl]carbamat werden in 5 ml Tetrahydrofuran mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt und 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung zu Beispiel 414 umgesetzt.

Beispiel XXVIII

15 **Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboximidooat**

- 53 -

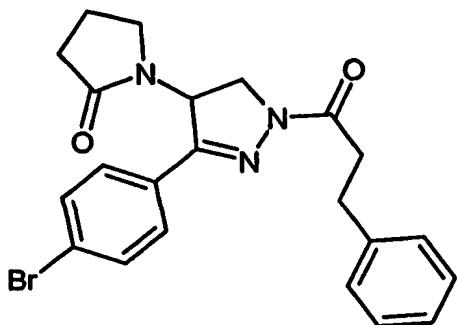


10 g (37.91 mmol) 1-[3-(4-Chlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]pyrrolidin-2-on werden mit 9 g (37.91 mmol) Diphenylcyanocarboimidat unter Argon in 180 ml 2-Propanol über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der ausgefallene Niederschlag 5 abfiltriert und mehrfach mit Diethylether gewaschen. Es werden 10.85 g (70% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.29$ min,

MS (ESI pos): $m/z = 408$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.85$ (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 6.10 (dd, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.71 (m, 2H).

Ausführungsbeispiele:Beispiel 11-[3-(4-Bromphenyl)-1-(3-phenylpropionyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on

- 5 Eine Mischung von 77.1 mg (0.25 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) und 0.04 ml (0.30 mmol) TEA in 2 ml Dichlormethan werden bei RT zu 50.6 mg (0.30 mmol) 3-Phenylpropionylchlorid gegeben. Die Lösung wird 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen wird mit 1 ml Dimethylsulfoxid und 0.4 ml Methanol warm verrührt. Es wird über eine Kieselgel-Kartusche abgesaugt und der verbleibende Rückstand mit Diethylether gewaschen. Man erhält 79.2 mg (72% d. Th.) Produkt.
- 10

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.90$ min

MS [DCI (NH₃)]: m/z = 440 (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.73\text{-}2.08$ (m, 2H), 2.20-2.47 (m, 2H), 2.65-2.78 (m, 1H), 2.99-3.22 (m, 5H), 3.90-4.09 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.14-7.31 (m, 5H), 7.49-7.65 (m, 4H) ppm.

- 15 In Analogie zu Beispiel 1 werden die Verbindungen der Beispiele 2 bis 25 hergestellt. Die Aufreinigung der Rohprodukte aus den Umsetzungen erfolgt durch Verrühren und/oder durch Präparative HPLC.

Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
2		70% (2h)	5.17 (1)	513 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
3		53% (2h)	4.97 (1)	477 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
4		87% (18h)	5.25 (1)	449 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
5		66% (2h)	4.80 (1)	459 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺

- 56 -

Bei-spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
6		35% (2h)	4.76 (1)	449 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
7		62% (2h)	5.05 (1)	477 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
8		79% (2h)	5.33 (1)	444 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺
9		79% (2h)	4.75 (1)	473 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
10		26% (2h)	4.99 (1)	457 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺

- 57 -

Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
11		59% (2h)	4.70 (1)	487 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
12		49% (18h)	3.82 (1)	427 ESIpos [M+H] ⁺
13		62% (18h)	4.86 (1)	432 ESIpos [M+H] ⁺
14		39% (18h)	5.17 (1)	453 ESIpos [M+H] ⁺
15		47% (18h)	4.88 (1)	398 ESIpos [M+H] ⁺

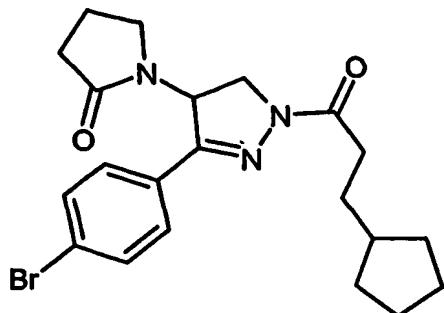
- 58 -

Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
16		63% (18h)	5.13 (1)	505 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
17		5% (18h)	3.55 (5)	392 ESIpos [M+H] ⁺
18		7% (2h)	3.70 (5)	376 ESIpos [M+H] ⁺
19		23% (2h)	4.61 (1)	362 ESIpos [M+H] ⁺
20		12% (48h)	4.76 (1)	458 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺

Bei-spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zelt)	R _t [min] (Methode)	Masse
21		79% (48h)	5.45 (1)	524 ESIpos [M+H] ⁺
22		56% (48h)	4.84 (1)	396 ESIpos [M+H] ⁺
23		49% (48h)	5.14 (1)	467 ESIpos [M+NH ₄] ⁺
24		50% (48h)	5.17 (1)	468 ESIpos [M+H] ⁺
25		7% (4h)	4.63 (1)	441 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺

Beispiel 26

1-[3-(4-Bromphenyl)-1-(3-cyclopentylpropionyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on



5 19.6 mg (0.15 mmol) HOBr, 55.6 mg (0.29 mmol) EDC und 1 mg (0.01 mmol) DMAP werden als Suspension in 0.5 ml DMF zu 24.7 mg (0.17 mmol) 3-Cyclopentylcarbonsäure gegeben. Nach 5 min wird eine Suspension aus 0.06 ml (0.58 mmol) *N*-Methylmorpholin und 44.7 mg (0.15 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) hinzugefügt und das Gemisch wird für 18 h bei RT belassen. Präparative HPLC (Grom-Sil RP18;
 10 Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.3% Ameisensäure Gradient 10:90 -> 90:10) liefert 17.3 mg (28% d. Th.) Produkt.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.19$ min

MS [DCI (NH₃)]: m/z = 432 (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.05-1.28$ (m, 2H), 1.41-2.07 (m, 11H), 2.38 (ddd, 2H), 2.72-2.94 (m, 3H), 3.22 (ddd, 1H), 3.93-4.09 (m, 2H), 6.04 (dd, 1H), 7.49-7.68 (m, 4H) ppm.

In Analogie zu Beispiel 2 werden die Verbindungen der Beispiele 27 bis 60 hergestellt.

- 61 -

Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
27		64% (18h)	4.74 (1)	426 ESIpos [M+H] ⁺
28		62% (18h)	5.10 (1)	527 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
29		45% (18h)	5.28 (1)	561 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
30		42% (18h)	5.16 (1)	474 ESIpos [M+H] ⁺
31		54% (18h)	4.55 (1)	461 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺

- 62 -

Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
32		44% (18h)	5.14 (1)	511 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
33		55% (18h)	4.68 (1)	501 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
34		51% (18h)	5.20 (1)	527 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
35		22% (18h)	5.37 (1)	511 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
36		26% (18h)	3.17 (2)	418 ESIpos [M+H] ⁺

Beispiel	Struktur	Ausbente (Rkt-Zelt)	R _t [min] (Methode)	Masse
37		38% (18h)	1.97 (2)	472 ESIpos [M+H] ⁺
38		49% (18h)	3.15 (2)	486 ESIpos [M+H] ⁺
39		50% (18h)	3.19 (2)	456 ESIpos [M+H] ⁺
40		35% (18h)	3.28 (3)	516 ESIpos [M+H] ⁺
41		19% (18h)	3.34 (3)	472 ESIpos [M+H] ⁺

- 64 -

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
42		30% (18h)	3.32 (3)	472 ESIpos [M+H] ⁺
43		34% (18h)	3.54 (3)	456 ESIpos [M+H] ⁺
44		28% (18h)	3.46 (3)	478 ESIpos [M+H] ⁺
45		30% (18h)	3.28 (3)	486 ESIpos [M+H] ⁺
46		26% (18h)	3.43 (3)	472 ESIpos [M+H] ⁺

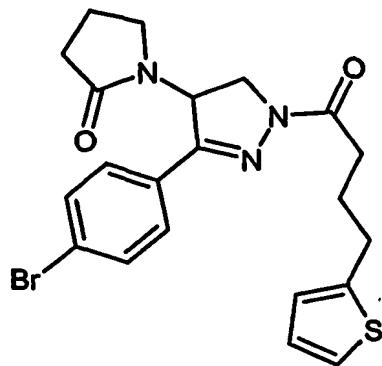
- 65 -

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
47		20% (18h)	3.52 (3)	456 ESIpos [M+H] ⁺
48		9% (18h)	3.44 (3)	478 ESIpos [M+H] ⁺
49		29% (18h)	3.58 (3)	510 ESIpos [M+H] ⁺
50		28% (18h)	4.08 (6)	469 ESIpos [M] ⁺
51		52% (18h)	2.13 (3)	440 ESIpos [M+H] ⁺

- 66 -

Beispiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
57		69% (18h)	2.47 (5)	431 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺
58		25% (18h)	4.61 (1)	380 ESIpos [M+H] ⁺
59		71% (18h)	4.56 (1)	410 ESIpos [M+H] ⁺
60		24% (18h)	4.95 (1)	372 ESIpos [M+H] ⁺

- 68 -

Beispiel 611-[3-(4-Bromphenyl)-1-[4-(2-thienyl)-butanoyl]-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on

13.5 mg (0.10 mmol) HOBr, 28.8 mg (0.15 mmol) EDC, 40.4 mg (0.40 mmol) 4-Methylmorpholin und 17.0 mg (0.10 mmol) 4-Thiophenbutansäure werden als Suspension in DMF zu 30.8 mg (0.10 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) gegeben. Das Gemisch wird für 18 h bei RT belassen. Präparative HPLC (Grom-Sil RP18; Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.1% Ameisensäure Gradient 30:70 → 90:10) liefert 18.9 mg (41% d. Th.) Produkt.

10 LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.19$ min

LC-MS (ESIpos): $m/z = 460$ ($M+H$)⁺

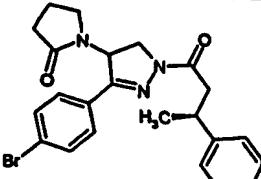
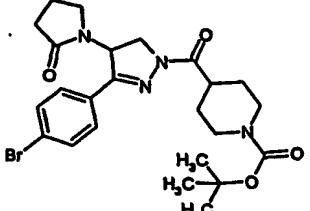
In Analogie zu Beispiel 61 werden die Verbindungen der Beispiele 62 bis 76 hergestellt.

Bei-spiel	Struktur	Ausbeute	R_t [min] (Methode)	Masse ESIpos
62		59%	2.16 (4)	440 [$M+H$] ⁺

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute	R _t [min] (Methode)	Masse ESIpos
63		8%	2.13 (4)	452 [M+H] ⁺
64		44%	2.34 (4)	468 [M+H] ⁺
65		65%	1.85 (4)	505 [M+H] ⁺
66		44%	1.95 (4)	466 [M+H] ⁺
67		42%	2.37 (4)	488 [M+H] ⁺
68		38%	2.23 (4)	476 [M+H] ⁺

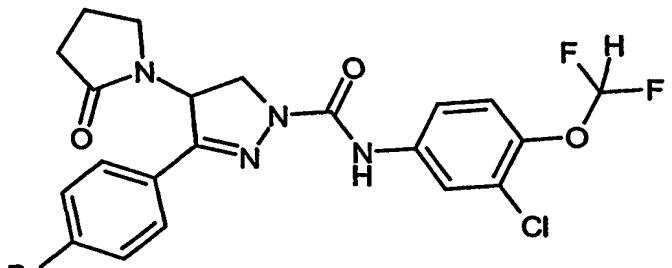
- 70 -

Beispiel	Struktur	Ausbeute	R _t [min] (Methode)	Masse ESIpos
69		34%	1.82 (4)	416 [M+H] ⁺
70		58%	2.36 (4)	420 [M+H] ⁺
71		57%	1.95 (4)	402 [M+H] ⁺
72		60%	1.92 (4)	434 [M+H] ⁺
73		56%	2.05 (4)	428 [M+H] ⁺
74		74%	1.91 (4)	483 [M+H] ⁺

Beispiel	Struktur	Ausbeute	R _t [min] (Methode)	Masse ESIpos
75		31%	2.21 (4)	454 [M+H] ⁺
76		30%	2.16 (4)	519 [M+H] ⁺

Beispiel 77

3-(4-Brom-phenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carbonsäure-(3-chlor-4-difluormethoxy-phenyl)-amid



5

Zu einer Lösung von 4300 mg (13.95 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) in 140 ml Dichlormethan werden 3060 mg (13.95 mmol) 2-Chlor-1-difluormethoxyphenyl-4-isocyanat gegeben. Es wird 1 h bei RT gerührt. Nach Einengen wird mit Diethylether verrührt, filtriert und der verbleibende Rückstand mit Diethylether gewaschen. Der so erhaltene Feststoff wird per Kieselgel-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol Gradient 95:5) gereinigt. Anschließend wird mit Diethylether verrieben, der Rückstand abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Man erhält 6500 mg (88% d. Th.) Produkt.

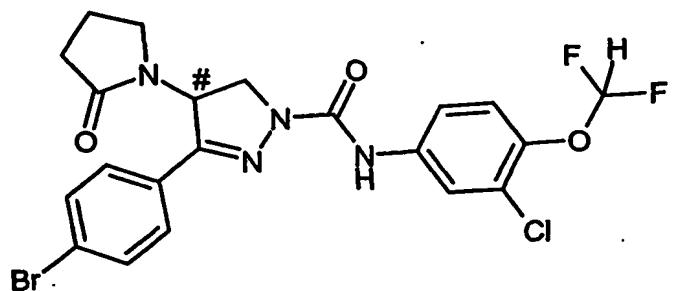
- 72 -

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.94$ minMS (ESIpos): $m/z = 527$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.68$ -1.98 (m, 2H), 2.12-2.34 (m, 2H), 2.48-2.54 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 2H), 5.98 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.68-7.82 (m, 5H), 7.99 (s, 1H), 9.42 (s, 1H) ppm.

Beispiel 78

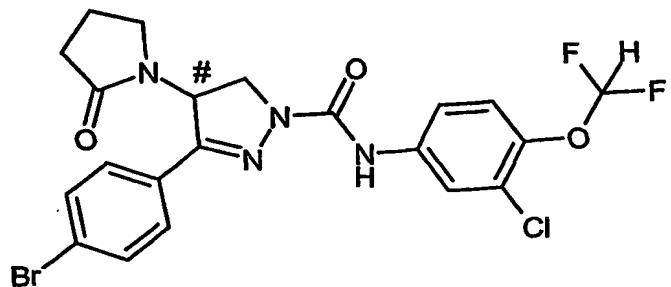
3-(4-Brom-phenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carbonsäure-(3-chlor-4-difluormethoxy-phenyl)-amid



10 Enantiomerentrennung von Beispiel 77 nach Methode 8 liefert die Titelverbindung als Enantiomer A (97.9% ee).

HPLC (Methode 9): $R_t = 5.35$ min.**Beispiel 79**

15 3-(4-Brom-phenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carbonsäure-(3-chlor-4-difluormethoxy-phenyl)-amid

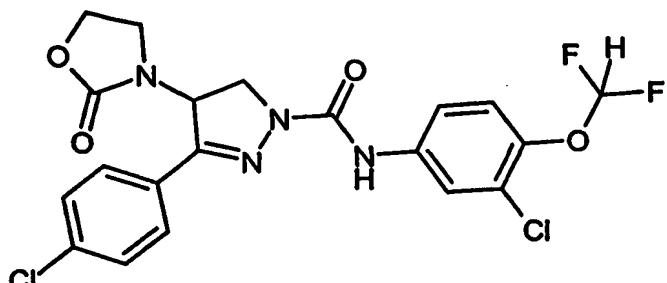


Enantiomerentrennung von Beispiel 77 nach Methode 8 liefert die Titelverbindung als Enantiomer B (97.9% ee).

- 73 -

HPLC (Methode 9): $R_t = 7.56$ min.**Beispiel 80**

N-[3-Chlor-4-(difluormethoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid



5

Eine Lösung von 45 mg (0.17 mmol) 3-[3-(4-Chlorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-on in 2 ml Dichlormethan wird zu 45 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-1-difluor-methoxy-phenyl-4-isocyanat gegeben. Es wird 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen wird mit DMSO und Methanol verrührt, filtriert und der verbleibende Rückstand zweimal mit Diethylether gewaschen.

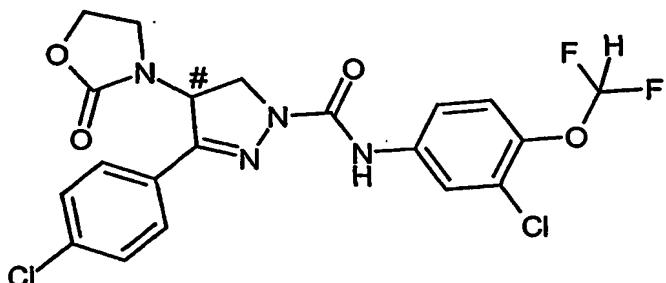
10 Man erhält 48 mg (58% d. Th.) Produkt.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.97$ minMS (ESIpos): $m/z = 485$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.13$ (ddd, 1H), 3.52 (ddd, 1H), 4.08-4.38 (m, 4H), 5.88 (dd, 1H), 6.48 (dd, 1H), 7.17-7.49 (m, 4H), 7.72-7.83 (m, 3H), 8.01 (s, 1H) ppm.

15 **Beispiel 81**

N-[3-Chlor-4-(difluormethoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid



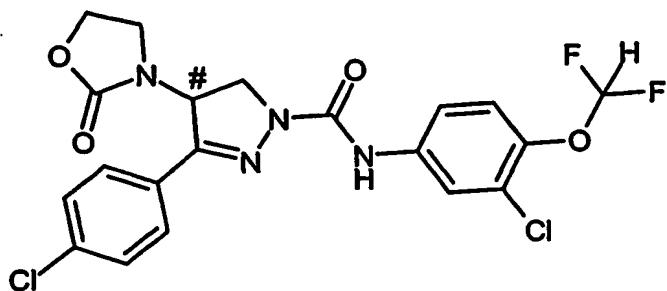
- 74 -

Enantiomerentrennung von Beispiel 80 nach Methode 10 liefert die Titelverbindung als Enantiomer A (>99% ee).

HPLC (Methode 11): $R_t = 2.74$ min.

Beispiel 82

- 5 *N*-[3-Chlor-4-(difluormethoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carbonsäureamid

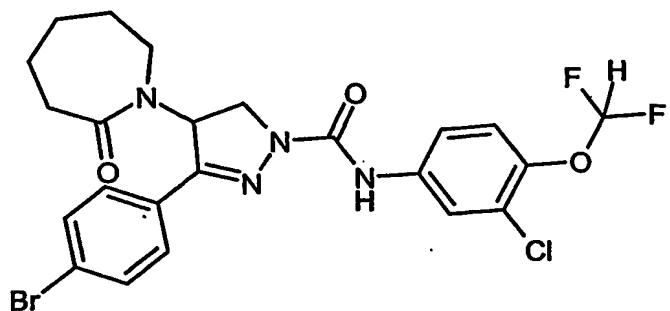


Enantiomerentrennung von Beispiel 80 nach Methode 10 liefert die Titelverbindung als Enantiomer B (96.8% ee).

- 10 HPLC (Methode 11): $R_t = 4.09$ min.

Beispiel 83

- 3-(4-Bromphenyl)-4-(2-oxo-azepan-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carbonsäure-(3-chlor-4-difluormethoxyphenyl)-amid



15

Eine Lösung von 79.4 mg (0.24 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-azepan-2-on (Beispiel XXI) in 2.0 ml Dichlormethan werden zu 62.2 mg (0.28 mmol) 2-Chlor-1-difluormethoxyphenyl-4-isocyanat gegeben. Es wird 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen wird mit

- 75 -

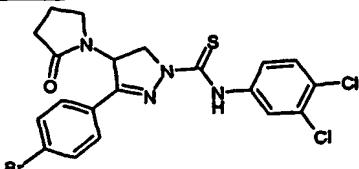
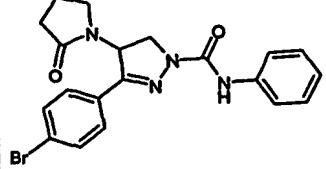
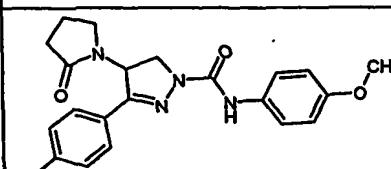
1 ml DMSO und 0.4 ml Methanol warm verrührt, über eine Kieselgel-Kartusche abgesaugt und der verbleibende Rückstand mit Diethylether gewaschen. Man erhält 119.5 mg (91% d. Th.) Produkt.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.21$ min

MS [DCI (NH₃)]: m/z = 572 (M+NH₄)⁺

5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98$ -1.21 (m, 1H), 1.34-1.81 (m, 5H), 2.55 (dd, 2H), 3.11 (dd, 2H), 4.07 (dd, 2H), 6.49 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.77 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H) ppm.

In Analogie zu Beispiel 83 werden die Verbindungen der Beispiele 84 bis 97 hergestellt.

Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R_t [min] (Methode)	Masse
84		80% 18 h	5.38 (1)	511 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺
85		60% 18 h	4.75 (1)	444 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
86		52% 18 h	4.66 (1)	457 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺

- 76 -

Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R _t [min] (Methode)	Masse
87		87% 18 h	4.66 (1)	472 ESIpos [M+H] ⁺
88		79% 18 h	4.93 (1)	483 ESIpos [M+H] ⁺
89		62% 18 h	5.15 (1)	491 ESIpos [M+H] ⁺
90		83% 18 h	5.01 (1)	455 ESIpos [M+H] ⁺
91		67% 18 h	4.93 (1)	485 ESIpos [M+H] ⁺

- 77 -

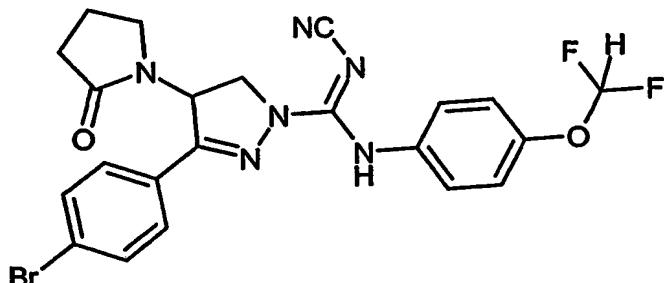
Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R _t [min] (Methode)	Masse
92		61% 18 h	4.92 (1)	500 EI [M] ⁺
93		45% 18 h	3.46 (3)	498 ESIpos [M+H] ⁺
94		66% 18 h	4.79 (1)	467 ESIpos [M+H] ⁺
95		73% 24 h	5.19 (1)	574 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
96		80% 24 h	4.35 (6)	596 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺

- 78 -

Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R _t [min] (Methode)	Masse
97		85% 24 h	5.18 (6)	546 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺

Beispiel 98

3-(4-Bromophenyl)-N-cyano-N'-(4-difluormethoxyphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin



5

Eine Suspension von 150 mg (0.33 mmol) 3-(4-Bromophenyl)-N-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat (Beispiel XXII) und 105 mg (0.66 mmol) 4-Difluormethoxyphenylamin in 2 ml Ethanol wird 3 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit etwas Diethylether gewaschen. Es wird über eine präparative HPLC (Grom-Sil RP18-Säule; Laufmittel: Wasser/0.3%Ameisensäure-Acetonitril Gradient: 90:10 -> 10:90) vorgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt und mittels nochmaliger präparativer HPLC (Grom-Sil RP18-Säule; Laufmittel: Wasser-Acetonitril Gradient: 90:10 -> 10:90) feingereinigt. Man erhält 19 mg (11% d. Th.) des gewünschten Produktes.

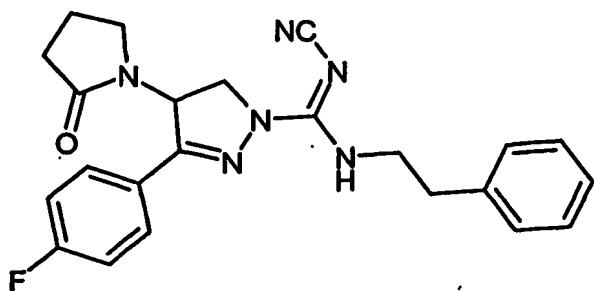
HPLC (Methode 1): R_t = 4.61 min15 MS [DCI (NH₃)]: m/z = 517 (M+H)⁺

- 79 -

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.83-2.20 (m, 2H), 2.24-2.57 (m, 2H), 2.94 (ddd, 1H), 3.40 (ddd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.53 (dd, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.53 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.44 (d, 2H) 7.53-7.72 (m, 4H), 8.06 (s, 1H) ppm.

Beispiel 99

- 5 *N*-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin



Eine Suspension von 60 mg (0.15 mmol) 3-(4-Fluorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat (Beispiel XXIII) und 37 mg (0.31 mmol) (2-Phenylethyl)amin in 2 ml Ethanol wird 3 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird vom Lösungsmittel befreit und der erhaltene Niederschlag mit 2 ml Diethylether verrührt. Man erhält 61 mg (95% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.46 min

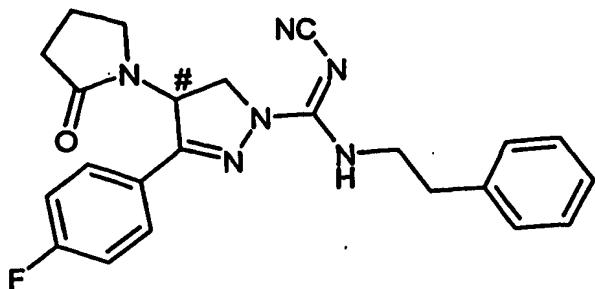
MS (ESIpos): m/z = 419 (M+H)⁺

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.79-2.11 (m, 2H), 2.22-2.49 (m, 2H), 2.85 (ddd, 1H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.32 (ddd, 1H), 3.85 (q, 2H), 4.15 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 6.13 (dd, 1H), 6.39 (t, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.25-7.39 (m, 5H) 7.63-7.70 (m, 2H) ppm.

Beispiel 100

- 20 *N*-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin

- 80 -

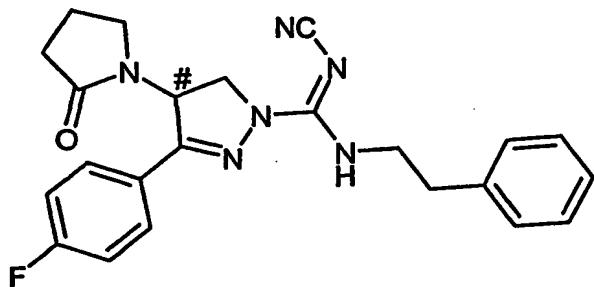


Enantiomerentrennung von Beispiel 99 nach Methode 12 liefert die Titelverbindung als Enantiomer A (99.3% ee).

HPLC (Methode 12): $R_t = 7.39$ min.

5 **Beispiel 101**

N-Cyano-3-(4-fluorophenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin



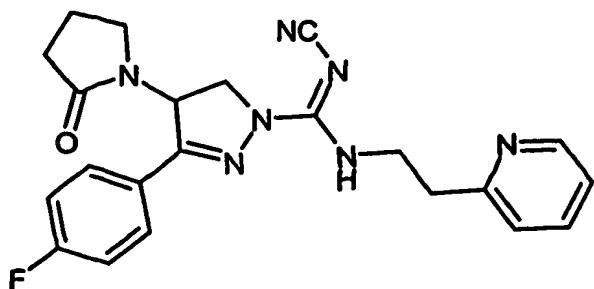
Enantiomerentrennung von Beispiel 99 nach Methode 12 liefert die Titelverbindung als 10 Enantiomer B (99.5% ee).

HPLC (Methode 12): $R_t = 10.46$ min.

Beispiel 102

N-Cyano-3-(4-fluorophenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-pyridin-2-ylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin

- 81 -



Eine Suspension von 40 mg (0.10 mmol) 3-(4-Fluorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat (Beispiel XXIII) und 25 mg (0.20 mmol) (2-Pyridin-2-ylethyl)amin in 1.5 ml Ethanol wird 1 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird vom 5 Lösungsmittel befreit und der erhaltene Niederschlag in 1 ml Diethylether und 0.5 ml Ethanol aufgenommen. Nach Kieselgel-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Ethanol 40:1) erhält man 13 mg (31% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.62$ min

MS (ESIpos): $m/z = 420$ ($M+H$)⁺

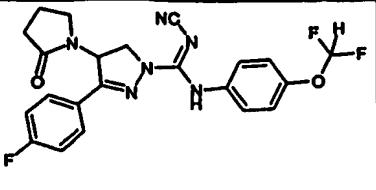
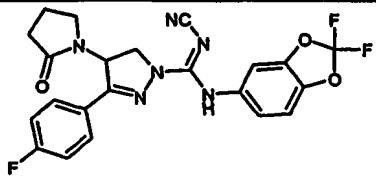
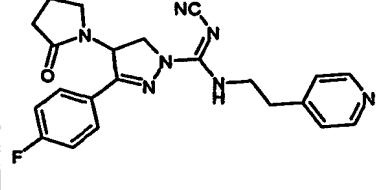
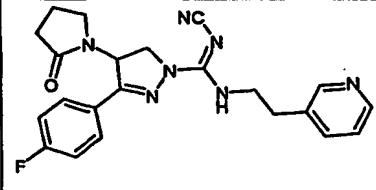
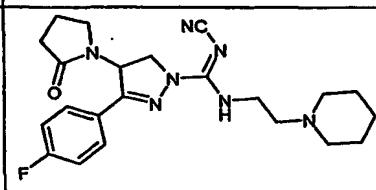
10 1 H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.79-2.11$ (m, 2H), 2.22-2.49 (m, 2H), 2.85 (ddd, 1H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.31 (ddd, 1H), 3.85 (q, 2H), 4.15 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 6.13 (dd, 1H), 6.39 (t, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.25-7.39 (m, 4H) 7.63-7.70 (m, 2H) ppm.

In Analogie zu Beispiel 98 werden die Verbindungen der Beispiele 103 bis 118 hergestellt.

Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R_t [min] (Methode)	Masse
103		67% 3 d	4.58 (1)	515 DCI (NH_4) [$M+H$] ⁺

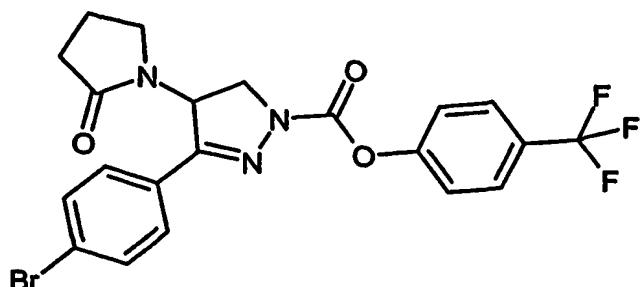
- 83 -

Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zelt	R _t [min] (Methode)	Masse
109		85% 1 d	3.81 (1)	472 ESIpos [M+H] ⁺
110		75% 1 d	3.87 (1)	486 ESIpos [M+H] ⁺
111		59% 3 d	4.36 (1)	455 ESIpos [M+H] ⁺
112		73% 1 d	3.74 (1)	488 DCI (NH ₄) [M+H] ⁺
113		54% 1 d	3.84 (1)	476 DCI (NH ₄) [M+H] ⁺

Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R _t [min] (Methode)	Masse
114		20% 3 d	4.38 (1)	457 DCI (NH ₄) [M+H] ⁺
115		11% 3 d	4.54 (1)	471 ESIpos [M+H] ⁺
116		70% 1 d	3.59 (1)	420 ESIpos [M+H] ⁺
117		31% 1 d	3.65 (1)	420 ESIpos [M+H] ⁺
118		32% 3 d	3.71 (1)	426 ESIpos [M+H] ⁺

Beispiel 119

3-(4-Bromphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydropyrazol-1-(4-trifluormethylphenyl)-carbonsäureester



5

Eine Lösung von 77 mg (0.25 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) in Dichlormethan wird bei RT mit 0.04 ml (0.30 mmol) TEA und 67.4 mg (0.30 mmol) Chlorameisensäure-4-trifluormethylphenylester versetzt. Nach 2 h wird im Vakuum von Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt über präparative HPLC (Grom-Sil RP18-Säule;

10 Laufmittel: Wasser/0.3% Ameisensäure-Acetonitril Gradient: 70:30 -> 10:90) gereinigt. Man erhält 65.6 mg (53% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.94$ min

MS [DCI (NH₃)]: m/z = 513 (M+NH₄)⁺

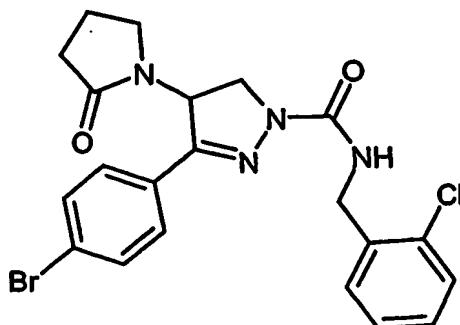
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.83$ -2.12 (m, 2H), 2.27-2.51 (m, 2H), 2.98 (ddd, 1H), 3.35 (ddd, 1H), 3.98-4.10 (m, 1H), 4.15-4.29 (m, 1H), 6.15 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.64-7.74 (m, 4H) ppm.

In Analogie zu Beispiel 119 wird Beispiel 120 hergestellt.

Beispiel	Struktur	Ausbeute	R_t [min] (Methode)	Masse DCI (NH ₃)
120		76%	4.82 (1)	479 [M+NH ₄] ⁺

Beispiel 121

3-(4-Bromphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-(2-chlorbenzyl)-carbonsäureamid



5

Eine Mischung von 50 mg (0.16 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) und 32.3 mg (0.19 mmol) 2-Chlorbenzylisocyanat in 2 ml Dichlormethan werden 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen liefert präparative HPLC (Grom-Sil RP18; Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.3% Ameisensäure Gradient 10:90 -> 90:10) 29.1 mg (37% 10 d. Th.) des Produktes.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.85$ min

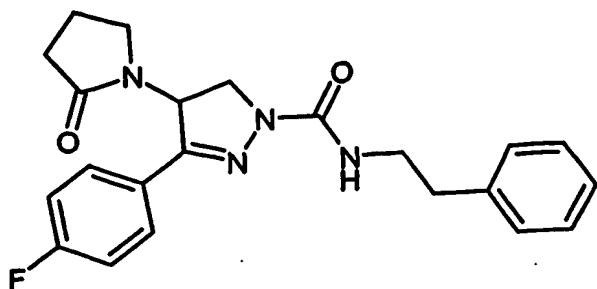
MS (ESIpos): $m/z = 475$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.80$ -2.05 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.89 (dt, 1H), 3.29 (dt, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.62 (d, 2H), 6.04 (dd, 1H), 6.52 (t, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.59 (d, 2H) ppm.

Beispiel 122

3-(4-Fluorphenyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid

- 87 -



Eine Lösung von 60 mg (0.24 mmol) 1-[3-(4-Fluorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XIII) in 2 ml Dichlormethan wird zu 43 mg (0.29 mmol) (2-Isocyanatoethyl)benzol gegeben und es wird 18 h bei RT geführt. Nach Einengen liefert 5 präparative HPLC (Grom-Sil RP18; Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.3% Ameisensäure Gradient 10:90 -> 90:10) 42 mg (44% d. Th.) des Produktes.

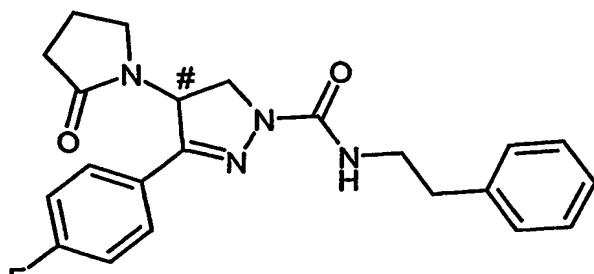
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.48$ min

MS (ESIpos): $m/z = 395$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.78-2.08$ (m, 2H), 2.34 (m_c, 2H), 2.83-2.95 (m, 3H), 3.28 (ddd, 1H), 3.60 (m_c, 2H), 3.91-4.06 (m, 2H), 6.02 (dd, 1H), 6.09 (t, 1H), 7.04-7.12 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.63-7.72 (m, 2H) ppm.

Beispiel 123

3-(4-Fluorophenyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid



15

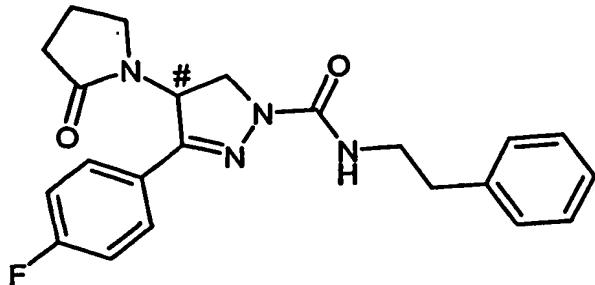
Enantiomerentrennung von Beispiel 122 nach Methode 12 liefert die Titelverbindung als Enantiomer A (99.6% ee).

HPLC (Methode 12): $R_t = 6.51$ min.

- 88 -

Beispiel 124

3-(4-Fluorphenyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid



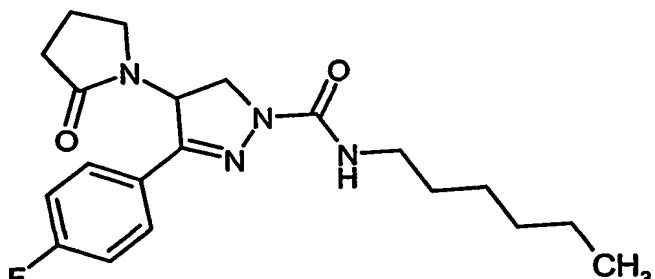
- 5 Enantiomerentrennung von Beispiel 122 nach Methode 12 liefert die Titelverbindung als Enantiomer B (99.5% ee).

HPLC (Methode 12): $R_t = 12.30$ min.

Beispiel 125

3-(4-Fluorphenyl)-N-hexyl-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäure-amid

10



- 15 d. Th.) des Produktes.

HPLC (Methode 3): $R_t = 2.55$ min

MS (ESIpos): $m/z = 375$ ($M+H$)⁺

- 89 -

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, 3H), 1.20-1.46 (m, 6H), 1.51-1.68 (m, 2H), 1.73-2.08 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.90 (ddd, 1H), 3.22-3.39 (m, 3H), 3.91-4.06 (m, 2H), 5.93-6.09 (m, 2H), 7.02-7.15 (m, 2H), 7.66-7.78 (m, 2H) ppm.

In Analogie zu Beispiel 122 werden die Verbindungen der Beispiele 126 bis 137 hergestellt.

Beispiel	Struktur	Ausbeute	R _t [min] (Methode)	Masse
126		55%	4.63 (1)	458 DCI(NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
127		35%	4.68 (1)	459 ESIpos [M+H] ⁺
128		30%	4.85 (1)	492 DCI(NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
129		24%	4.79 (1)	509 ESIpos [M+H] ⁺

- 90 -

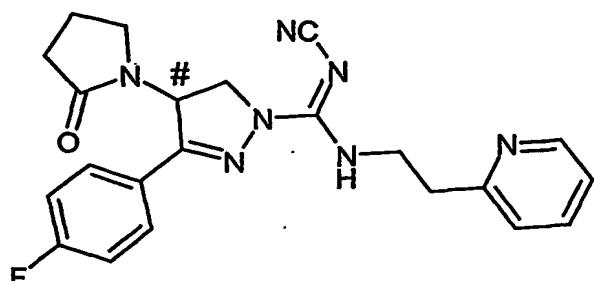
Beispiel	Struktur	Ausbente	R _t [min] (Methode)	Masse
130		50%	3.20 (3)	487 ESIpos [M+H] ⁺
131		54%	3.47 (3)	485 ESIpos [M+H] ⁺
132		44%	3.41 (3)	491 ESIpos [M+H] ⁺
133		61%	4.67 (1)	429 ESIpos [M+H] ⁺
134		32%	3.41 (3)	491 ESIpos [M+H] ⁺

- 91 -

Beispiel	Struktur	Ausbente	R _t [min] (Methode)	Masse
135		40%	2.14 (3)	391 ESIpos [M+H] ⁺
136		39%	2.10 (3)	405 ESIpos [M+H] ⁺
137		37%	2.23 (3)	419 ESIpos [M+H] ⁺

Beispiel 138

*N*¹-Cyano-3-(4-fluorophenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-pyridin-2-ylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin



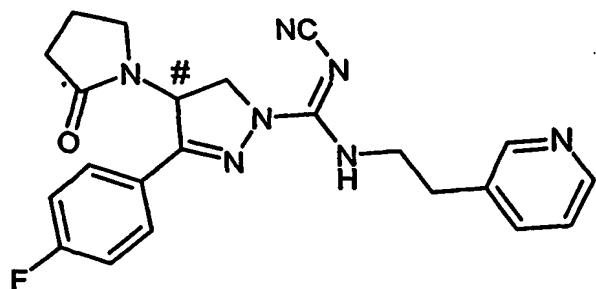
- 92 -

Enantiomerentrennung von Beispiel 102 nach Methode 19 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (99.3% ee).

HPLC (Methode 19): $R_t = 21.97$ min. (zweite Fraktion)

Beispiel 139

- 5 *N*-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-pyridin-3-ylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin

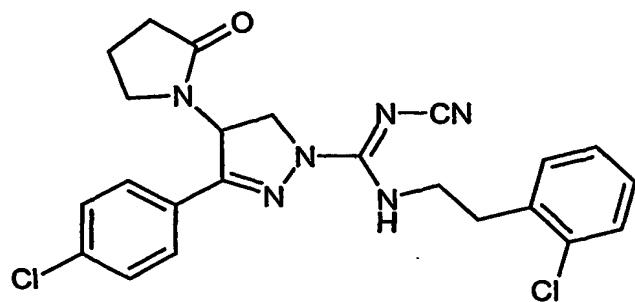


Enantiomerentrennung von Beispiel 117 nach Methode 20 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (100% ee).

- 10 HPLC (Methode 20): $R_t = 21.23$ min. (zweite Fraktion)

Beispiel 140

3-(4-Chlorphenyl)-*N*-[2-(2-chlorphenyl)ethyl]-*N*'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboximidamid



- 15 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboximidoat und 0.076 g (0.49 mmol) 2-(2-Chlorphenyl)-ethylamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als

- 93 -

Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.082 g (71% d. Th.) des Produktes erhalten.

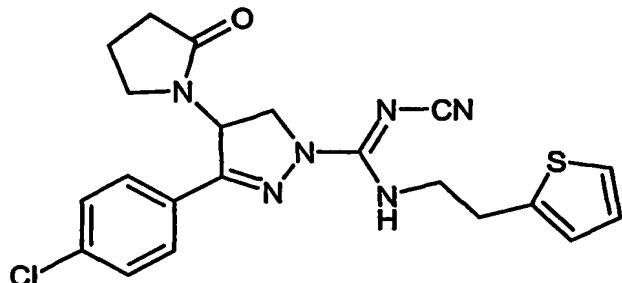
LC-MS (Methode 13): R_t = 2.6 min.

MS (ESI pos): m/z = 469 ($M+H$)⁺

5 1 H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.81 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 6.03 (dd, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.09 (t, 1H).

Beispiel 141

10 3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-[2-(2-thienyl)ethyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



15 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidat und 0.062 g (0.49 mmol) 2-(2-Thienyl)ethanamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.081 g (75% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 13): R_t = 2.43 min.

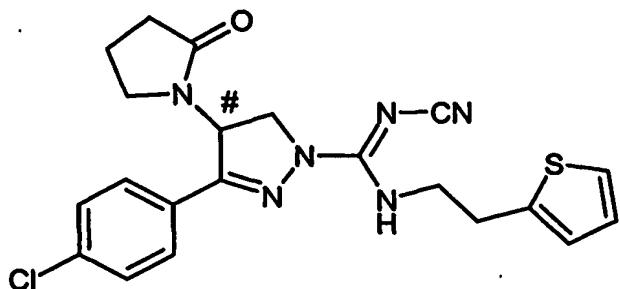
MS (ESI pos): m/z = 441 ($M+H$)⁺

20 1 H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.78 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.10 (t, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 6.04 (dd, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.10 (t, 1H).

- 94 -

Beispiel 142

3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-[2-(2-thienyl)ethyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

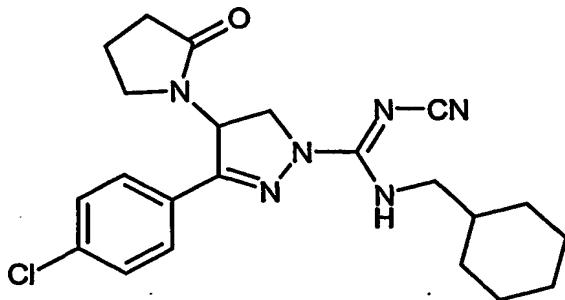


- 5 Enantiomerentrennung von Beispiel 141 nach Methode 18 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (99.2% ee).

HPLC (Methode 18): $R_t = 10.83$ min. (zweite Fraktion)

Beispiel 143

- 10 3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-N-(cyclohexylmethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



- 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.055 g (0.49 mmol) 1-Cyclohexylmethanamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird 15 die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.057 g (60% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.68$ min.

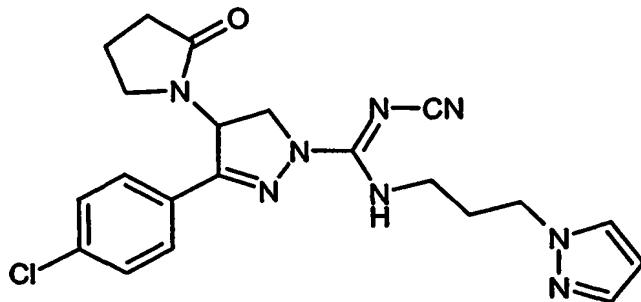
MS (ESI pos): $m/z = 427$ ($M+H$)⁺

- 95 -

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.93 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.68 (m, 7H), 1.91 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.27 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.95 (t, 1H).

Beispiel 144

- 5 3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-[3- (1H-pyrazol-1-yl)propyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



- 10 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.062 g (0.49 mmol) 3-(1H-Pyrazol-1-yl)propan-1-amin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.071 g (66% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 13): R_t = 2.01 min.

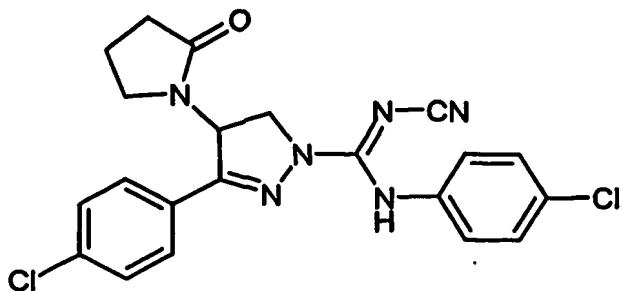
- 15 MS (ESI pos): m/z = 439 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.95 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 4.22 (m, 4H), 6.03 (m, 1H), 6.23 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.99 (t, 1H).

Beispiel 145

- 20 N,3-Bis(4-chlorphenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

- 96 -



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorophenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.062 g (0.49 mmol) 4-Chloranilin werden in 3 ml Ethanol gelöst und sechs Tage zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktions-
 5 mischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff aus-
 kristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im
 Hochvakuum werden 0.039 g (36% d. Th.) des Produktes erhalten.

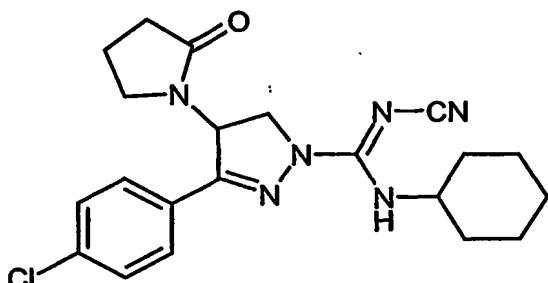
LC-MS (Methode 14): $R_t = 2.27$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 441$ ($M+H$)⁺

10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.80$ (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 6.08 (dd, 1H), 7.42 (dd, 4 H), 7.59 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 9.82 (s, 1H).

Beispiel 146

3-(4-Chlorophenyl)-N-cyano-N-cyclohexyl-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



15

0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorophenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.048 g (0.49 mmol) Cyclohexylamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktions-
 mischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff aus-

- 97 -

kristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.080 g (79% d. Th.) des Produktes erhalten.

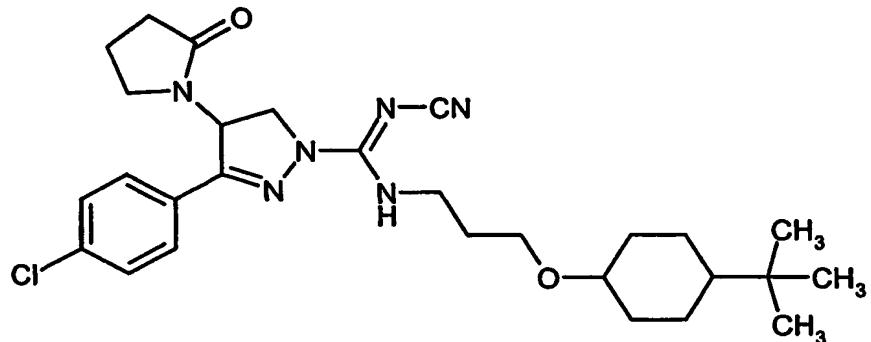
LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.49$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 413$ ($M+H$)⁺

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.12$ (m, 1H), 1.29 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.15 (d, 1H), 1.74 (m, 3H), 1.87 (m, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 6.02 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.79 (d, 2H).

Beispiel 147

10 N -{3-[(4-*tert*-Butylcyclohexyl)oxy]propyl}-3-(4-chlorphenyl)-*N*'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



15 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.261 g (1.22 mmol) 3-[(4-*tert*-Butylcyclohexyl)oxy]propan-1-amin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.12 g (93% d. Th.) des Produktes erhalten.

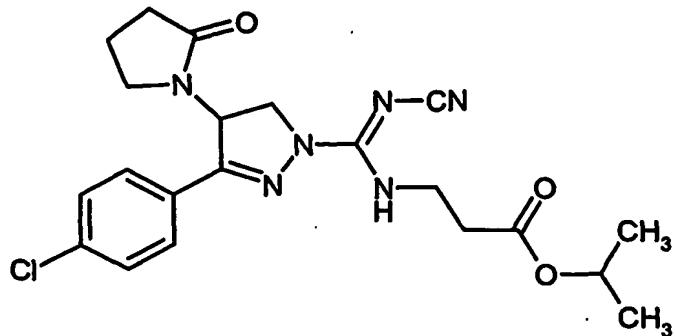
LC-MS (Methode 13): $R_t = 3.16$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 527$ ($M+H$)⁺

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.80$ (s, 9H), 1.00 (m, 4H), 1.75 (m, 6H), 1.88 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 4.20 (m, 2H), 6.02 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.87 (t, 1H).

Beispiel 148

Isopropyl-*N*-[*(E*)-[3-(4-chlorphenyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl](cyanoimino)methyl]-betaalaninat



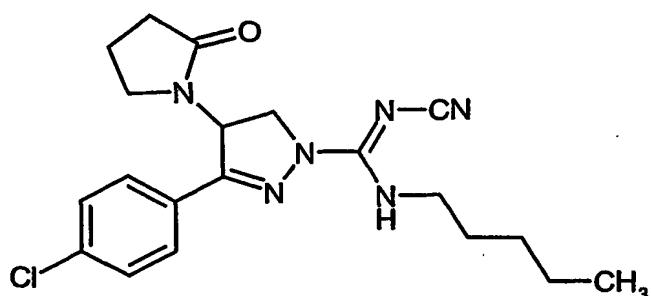
- 5 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboximidoat und 0.064 g (0.49 mmol) Isopropyl-beta-alaninat werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.1 g (92% d. Th.) des Produktes erhalten.
- 10 LC-MS (Methode 14): R_t = 2.08 min.

MS (ESI pos): m/z = 445 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.19 (d, 6H), 1.77 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 6.04 (dd, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.92 (t, 1H).

15 **Beispiel 149**

3-(4-Chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-*N*-pentyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboximidamid



- 99 -

0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.042 g (0.49 mmol) *n*-Pentylamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.086 g (87% d. Th.) des Produktes erhalten.

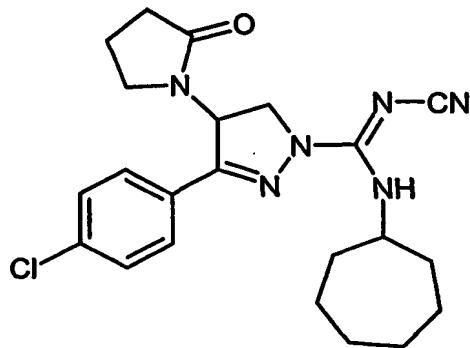
LC-MS (Methode 14): $R_t = 2.4$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 401$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.88$ (t, 3H), 1.30 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.95 (t, 1H).

Beispiel 150

3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-N-cycloheptyl-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



15 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.055 g (0.49 mmol) Heptylamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.09 g (85% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 14): $R_t = 2.55$ min.

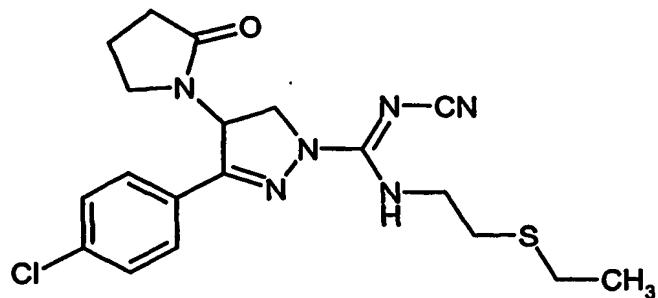
MS (ESI pos): $m/z = 427$ ($M+H$)⁺

- 100 -

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.51-1.66 (m, 11H), 1.89 (m, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.79 (d, 2H).

Beispiel 151

- 5 3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-N-[2-(ethylthio)ethyl]-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



- 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.069 g (0.49 mmol) 2-(Ethylmercapto)-ethylamin-Hydrochlorid
 10 werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.077 g (74% d. Th.) des Produktes erhalten.

- 15 LC-MS (Methode 14): R_t = 2.18 min.

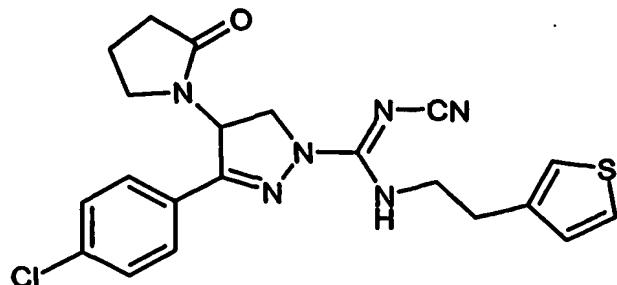
MS (ESI pos): m/z = 419 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.20 (t, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.56 (q, 2H), 2.71 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 6.04 (dd, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.08 (t, 1H).

20 **Beispiel 152**

- 3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-[2-(3-thienyl)ethyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

- 101 -



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorophenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.062 g (0.49 mmol) 2-(3-Thienyl)ethanamin werden in 3 ml Ethanol

- gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die
 5 Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.069 g (64% d. Th.) des Produktes erhalten.

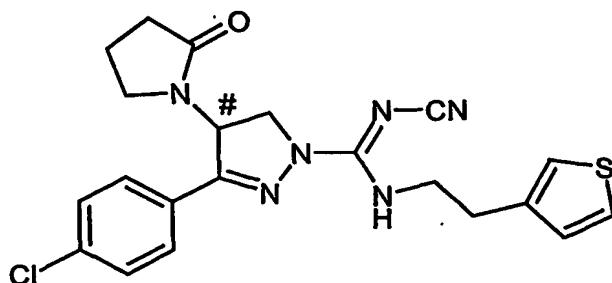
LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.44$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 441$ ($M+H$)⁺

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.77$ (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 6.04 (dd, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.06 (t, 1H).

Beispiel 153

- 15 3-(4-Chlorophenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-[2-(3-thienyl)ethyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

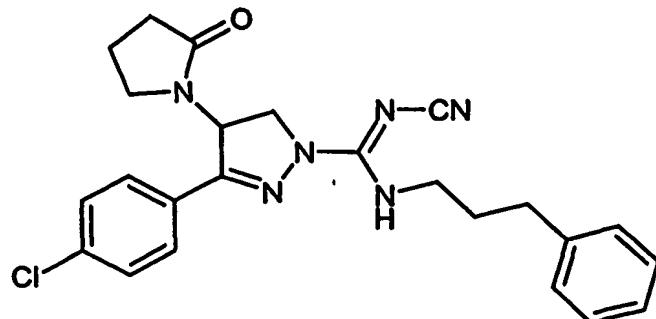


Enantiomerentrennung von Beispiel 152 nach Methode 18 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (>98.9% ee).

HPLC (Methode 18): $R_t = 10.87$ min. (zweite Fraktion)

Beispiel 154

3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-(3-phenylpropyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



5 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.066 g (0.49 mmol) 3-Phenylpropan-1-amin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen
10 im Hochvakuum werden 0.094 g (85% d. Th.) des Produktes erhalten.

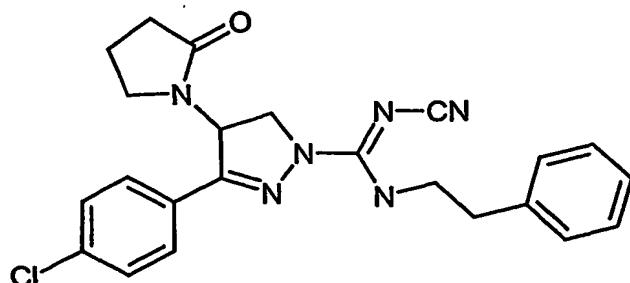
LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.59$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 449$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.90$ (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 4.16 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 6.15 (dd, 1H), 6.30 (t, 1H), 7.22 (m, 5H), 7.41 (d, 2H), 7.64 (d, 2H).

Beispiel 155

3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



- 103 -

0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.059 g (0.49 mmol) 2-Phenylethanaminwerden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff 5 auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.080 g (75% d. Th.) des Produktes erhalten.

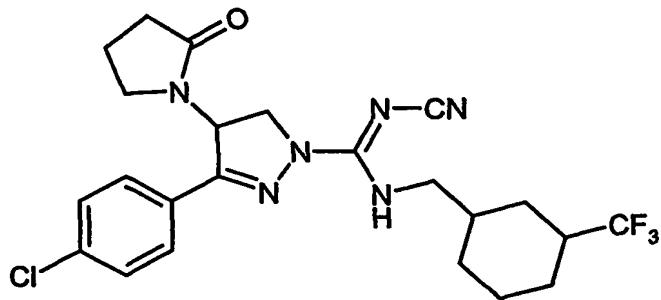
LC-MS (Methode 14): $R_t = 2.33$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 435$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.76$ (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.89 10 (t, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 6.02 (dd, 1H), 7.28 (m, 5H), 7.58 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.03 (t, 1H).

Beispiel 156

3-(4-Chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-{[3-(trifluormethyl)cyclohexyl]methyl}-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



15

0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.053 g (0.29 mmol) 1-[3-(Trifluoromethyl)cyclohexyl]methanamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.103 g (85% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 14): $R_t = 2.7$ min.

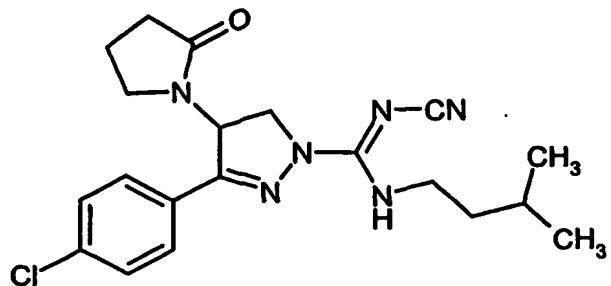
MS (ESI pos): $m/z = 495$ ($M+H$)⁺

- 104 -

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.90 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.77 (m, 6H), 2.25 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 3.27 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 6.02 (dd, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.08 (t, 1H).

Beispiel 157

- 5 3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-N-(3-methylbutyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.042 g (0.49 mmol) 3-Methylbutan-1-amin werden in 3 ml Ethanol 10 gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.087 g (88% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 14): R_t = 2.38 min.

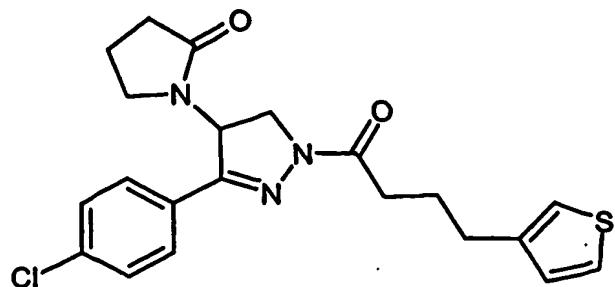
MS (ESI pos): m/z = 401 (M+H)⁺

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.92 (d, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.92 (t, 1H).

Beispiel 158

1-{3-(4-Chlorphenyl)-1-[4-(3-thienyl)butanoyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl}pyrrolidin-2-on

- 105 -



0.1 g (0.379 mmol) 1-[3-(4-Chlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]pyrrolidin-2-one werden mit 0.064 g (0.379 mmol) 4-(3-Thienyl)butansäure, 5 mg (0.038 mmol) Dimethylaminopyridin, 0.145 g (0.758 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, 0.05 g 5 (0.379 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat und 0.16 ml (1.138 mmol) Triethylamin in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran über Nacht gerührt. Nach Filtration der Salze wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.1 g (65% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 14): $R_t = 2.50$ min.

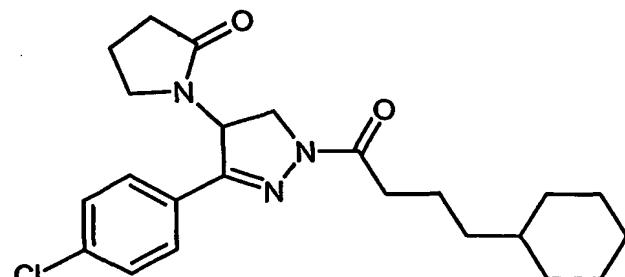
10 MS (ESI pos): $m/z = 416$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.91$ (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.66 (m, 7H), 3.96 (m, 2H), 5.94 (t, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.63 (d, 2H).

Beispiel 159

1-[3-(4-Chlorophenyl)-1-(4-cyclohexylbutanoyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]pyrrolidin-2-one

15



0.1 g (0.379 mmol) 1-[3-(4-Chlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]pyrrolidin-2-one werden mit 0.064 g (0.379 mmol) 4-Cyclohexylbuttersäure, 5 mg (0.038 mmol) Dimethylaminopyridin, 0.145 g (0.758 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, 0.05 g (0.379 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat und 0.16 ml (1.138 mmol) Triethylamin in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran über Nacht gerührt. Nach Filtration der Salze wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.1 g (65% d. Th.) des Produktes erhalten.

- 106 -

mittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.077 g (49% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 14): $R_t = 3.1$ min.

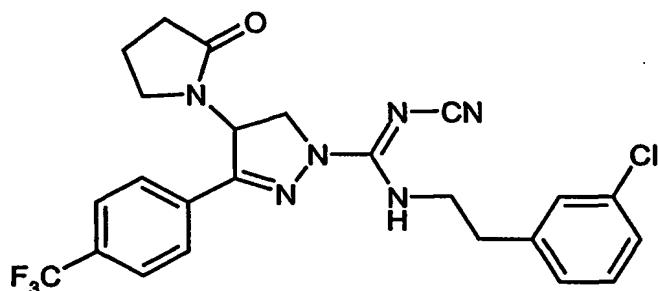
MS (ESI pos): $m/z = 416$ ($M+H$)⁺

5 1 H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.86$ (m, 2H), 1.22 (m, 6H), 1.63 (m, 8H), 1.89 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.71 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 5.94 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.66 (d, 2H).

Beispiel 160

3-(4-Trifluormethyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-[2-(3-chlorphenyl)-ethyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

10



50 mg (0.113 mmol) Phenyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 35 mg (0.227 mmol) 2-(3-Chlor-phenyl)-ethanamin werden in 2 ml DMF gelöst und über Nacht auf 100°C erhitzt. Das Produkt wird mittels RP-HPLC aufgereinigt. Es werden 44 mg (77% d. Th.) des Produktes erhalten.

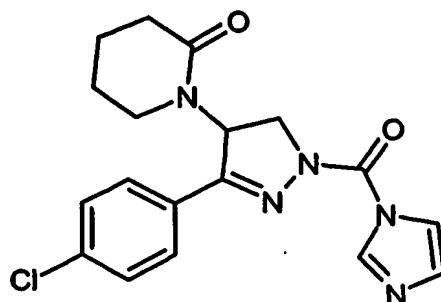
15 LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.29$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 503$ ($M+H$)⁺

Beispiel 161

1-[3-(4-Chlorphenyl)-1-(1H-imidazol-1-ylcarbonyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]piperidin-2-on

- 107 -



Zu einer Lösung von 140 mg (0.86 mmol) Carbonyldiimidazol in 1 ml wasserfreiem THF gibt man bei 0-5°C während 30 min in 4 Portionen 200 mg (0.72 mmol) 1-[3-(4-Chlorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]piperidin-2-on (Herstellung analog zu Beispiel XII) und röhrt 45 min bei dieser 5 Temperatur. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert mit Methyl-*tert*-butylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 138 mg (52% d. Th.) Feststoff

Durch Einengen der Mutterlauge und Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 40:1) erhält man weitere 114 mg (43% d. Th.) Produkt.

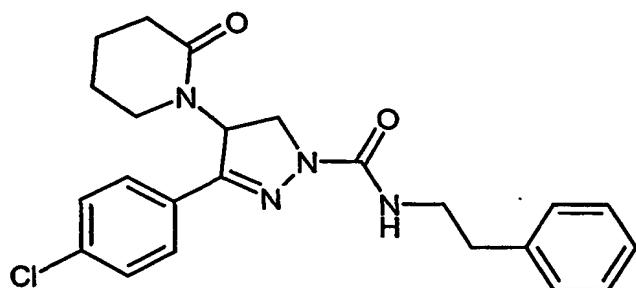
10 LC-MS (Methode 13): R_f = 1.80 min.

MS (ESI pos): m/z = 372 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.5 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.32 (dd, 1H), 6.43 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.52 (m, 1H)

15 Beispiel 162

3-(4-Chlorphenyl)-4-(2-oxopiperidin-1-yl)-N-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboxamid



- 108 -

Zu einer Lösung von 40 mg (0.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 161 in 0.5 ml THF gibt man bei Raumtemperatur 13 mg (0.11 mmol) Phenethylamin und führt über Nacht bei RT. Man verteilt zwischen je 50 ml Essigsäureethylester und gesättigter Natriumchloridlösung, die 1 ml 1M Essigsäure enthält, wäscht die organische Phase nochmals mit gesättigter Natriumchloridlösung, 5 trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein.

Ausbeute: 46 mg (89% d. Th.)

LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.52$ min.

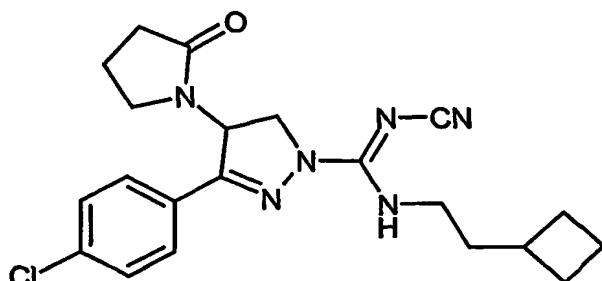
MS (ESI pos): $m/z = 425$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.5$ (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.7 (m, 10 2H), 3.1 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.35 (dd, 1H), 4.0 (dd, 1H), 6.43 (m, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.59 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 8.52

Beispiel 163

3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-N-(2-cyclobutylethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

15



Zu einer Lösung von 274 mg (0.67 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 100 mg (1.01 mmol) 2-Cyclobutylethylamin in 3 ml DMF werden 0.28 ml (2.02 mmol) Triethylamin gegeben und das Gemisch bei 70°C 24 h 20 geführt. Anschließend wird die Lösung unter Vakuum eingeengt, mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 79 mg (28% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 14): $R_t = 2.43$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 413$ ($M+H$)⁺,

- 109 -

MS (ESI neg): m/z = 411 (M-H)⁻

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.55-1.98 (m, 9H), 1.98-2.1 (m, 2H), 2.12-2.38 (m, 3H), 2.75 (dt, 1H), 3.25-3.4 (m, 2H), 4.15-4.28 (m, 2H), 6.0 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.9 (t, 1H).

In Analogie zu den zuvor beschriebenen Beispielen werden die Verbindungen der Beispiele 164

5 bis 404 hergestellt.

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
164		449	2.43	14
165		465	2.29	14
166		465	2.54	14
167		469	2.45	14
168		453	2.48	15

- 110 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
169		453	2.32	14
170		463	2.7	15
171		449	2.59	13
172		480	2.43	13
173		503	2.69	13
174		453	2.5	13
175		537	2.42	13

- 111 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
176		481	2.17	13
177		480	2.44	13
178		451	2.15	13
179		463	2.3	13
180		456	1.97	13
181		442	1.84	13
182		465	2.3	14

- 112 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
183		469	2.43	13
184		415	2.06	13
185		411	2.18	13
186		417	2.29	13
187		431	2.0	14
188		451	2.46	13
189		464	2.5	13

- 113 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
190		469	2.42	13
191		517	2.7	13
192		463	2.63	13
193		442	1.67	13
194		407	2.09	14
195		441	2.41	13
196		459	2.42	13

- 114 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
197		437	2.22	13
198		437	2.13	14
199		421	2.22	14
200		455	2.47	14
201		455	2.46	13
202		455	2.45	13
203		489	2.52	13

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
204		451	2.32	13
205		451	2.33	13
206		503	2.48	14
207		456	2.12	13
208		417	2.17	14
209		457	2.3	13
210		471	2.66	13

- 116 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
211		479	2.67	13
212		481	2.3	13
213		451	2.44	13
214		458	1.87	13
215		441	3.16	13
216		455	2.71	14
217		481	3.06	13

- 117 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
218		481	2.65	13
219		444	2.15	15
220		463	2.48	14
221		445	2.02	14
222		459	2.45	15
223		474	1.79	14
224		446	2.06	15

- 118 -

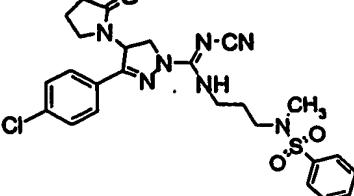
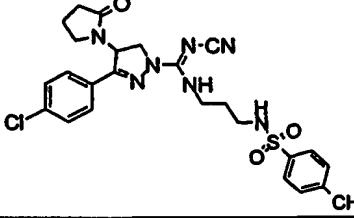
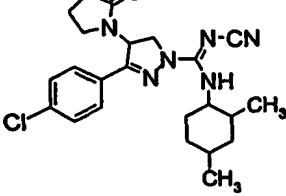
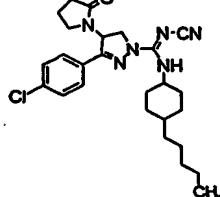
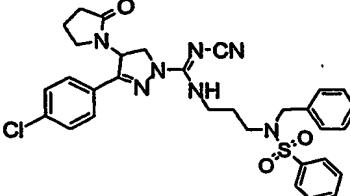
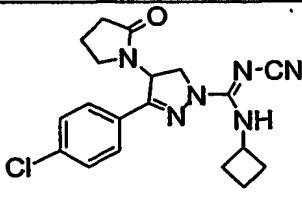
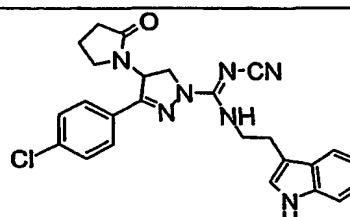
- 119 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
232		493	2.23	14
233		417	1.88	14
234		479	2.17	14
235		487	2.53	14
236		459	2.23	14
237		515	2.77	14
238		507	2.29	14

- 120 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
239		445	2.37	13
240		431	2.01	14
241		547	2.43	14
242		489	2.69	14
243		427	2.69	13
244		484	2.10	15
245		470	2.04	15

- 121 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
246		542	2.39	13
247		542	2.32	13
248		441	2.94	16
249		483	3.12	14
250		618	2.58	14
251		385	2.17	14
252		474	2.51	13

- 122 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
253		371	2.18	13
254		439	2.26	14
255		435	2.35	14
256		435	2.58	13
257		439	2.25	14
258		439	2.26	14
259		449	2.43	14

- 123 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
260		427	2.18	14
261		415	2.48	14
262		457	2.30	14
263		457	2.27	14
264		459	1.89	4
265		471	1.92	4
266		421	2.48	13

- 124 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
267		410	2.74	13
268		410	2.76	13
269		410	2.77	13
270		414	2.65	13
271		414	2.64	13
272		414	2.63	13
273		430	2.80	13

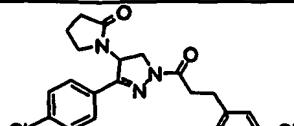
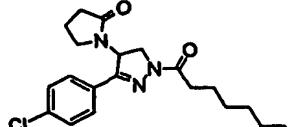
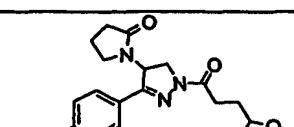
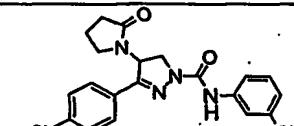
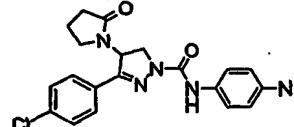
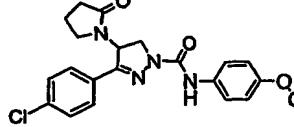
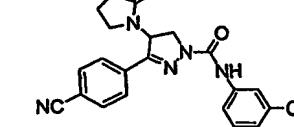
- 125 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
274		463	2.93	13
275		402	2.58	13
276		402	2.56	13
277		386	2.28	13
278		402	3.10	13
279		493	1.84	13
280		402	3.05	13

- 126 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
281		407	2.38	13
282		346	2.39	13
283		424	2.88	13
284		455	2.65	13
285		424	2.90	13
286		376	2.68	13
287		430	2.60	14

- 127 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
288		430	2.69	13
289		430	3.23	14
290		390	2.18	13
291		417	2.70	13
292		398	1.55	13
293		413	2.35	13
294		426	2.29	14

- 128 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
295		408	1.63	14
296		455	1.98	13
297		458	2.14	13
298		538	2.24	4
299		588	2.30	14
300		415	1.85	4
301		437	2.07	4

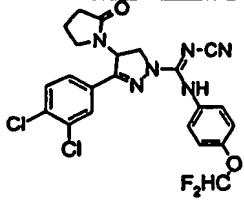
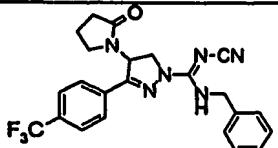
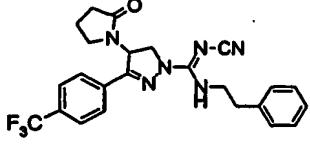
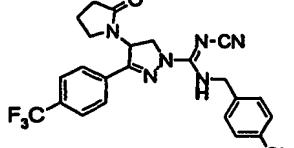
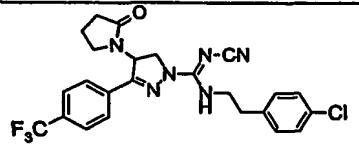
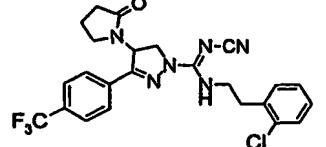
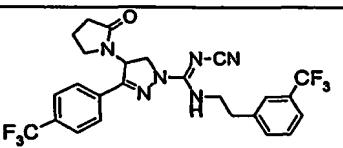
- 129 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
302		453	2.16	4
303		433	2.14	4
304		425	2.03	4
305		401	1.91	4
306		488	2.07	14
307		469	2.28	4
308		503	2.36	4

- 130 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
309		503	2.35	4
310		503	2.36	4
311		499	2.23	4
312		499	2.27	4
313		499	2.31	4
314		487	2.27	4
315		475	2.24	4

- 131 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
316		507	2.18	4
317		455	2.12	4
318		469	2.19	4
319		499	2.23	4
320		503	2.29	4
321		503	2.28	4
322		537	2.29	4

- 132 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
323		499	2.18	4
324		499	2.19	4
325		476	1.38	4
326		487	2.19	4
327		475	2.14	4
328		476	1.78	4
329		475	2.18	4

- 133 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
330		507	2.13	4
331		445	2.30	4
332		451	2.34	4
333		469	2.57	14
334		537	2.60	14
335		499	2.21	4
336		445	2.38	14

- 134 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
337		465	2.45	14
338		527	2.44	4
339		471	2.44	13
340		496	2.42	4
341		476	2.39	4
342		594	2.34	4
343		574	2.09	4

- 135 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
344		431	2.79	15
345		459	2.77	15
346		425	2.14	13
347		461	2.67	13
348		431	2.35	13
349		429	2.83	13
350		447	2.62	13

- 136 -

- 137 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R ₁ [min]	LC-MS-Methode
358		429	2.58	14
359		452	1.76	14
360		471	2.47	15
361		539	2.75	14
362		471	1.65	14
363		494	2.4	14
364		451	2.04	4

- 138 -

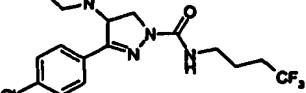
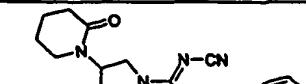
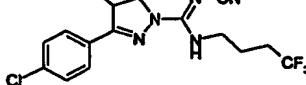
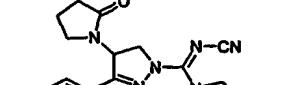
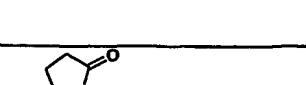
Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
365		465	2.11	4
366		485	2.16	4
367		483	2.25	4
368		479	2.02	4
369		538	2.34	4
370		451	2.05	4
371		470	1.5	4

- 139 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
372		465	2.12	4
373		497	2.32	4
374		493	2.13	4
375		435	2.24	4
376		470	1.46	4
377		499	2.05	4
378		534	2.2	4

- 140 -

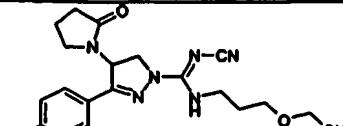
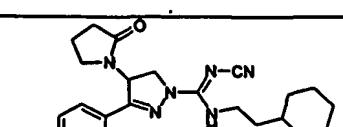
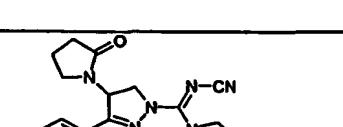
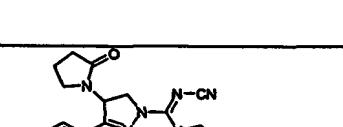
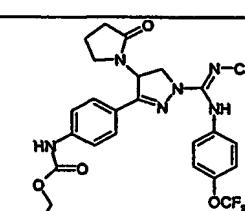
- 141 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
386		431	2.29	14
387		449	2.57	15
388		415	2.45	14
389		454	2.28	14
390		405	2.22	13
391		403	2.15	13
392		403	2.12	13

- 142 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
393		427	2.30	13
394		426	2.19	13
395		373	2.24	13
396		387	2.39	13
397		505	2.44	14
398		459	2.45	13
399		479	2.55	13

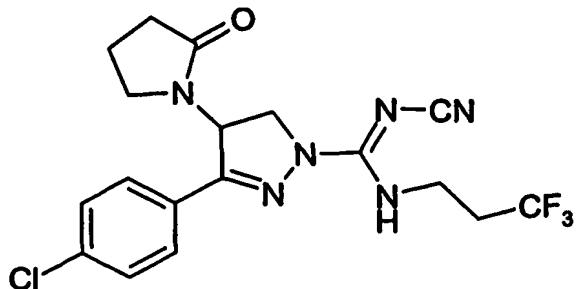
- 143 -

Beispiel	Struktur	m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
400		417	2.05	14
401		441	2.87	14
402		489	2.84	15
403		445	2.55	15
404		526	1.98	4

Herstellungsverfahren zu Beispiel 393

3-(4-Chlorophenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

- 144 -



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorophenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.055 g (0.49 mmol) 3,3,3-Trifluorpropan-1-amin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird
 5 der Niederschlag abfiltriert und mehrfach mit Diethylether gewaschen. Es werden 0.089 g (85% d. Th.) des Produktes erhalten.

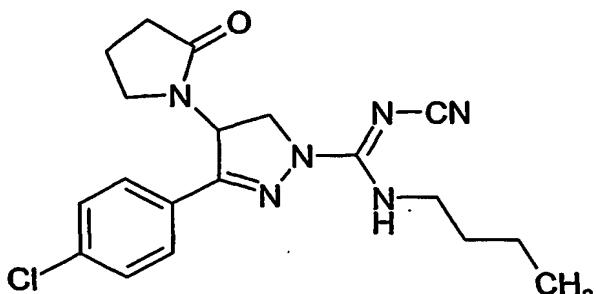
LC-MS (Methode 13): R_t = 2.30 min,

MS (ESIpos): m/z = 427 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.77 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 6.05 (dd, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.04 (t, 1H).

Herstellungsverfahren zu Beispiel 396

N-Butyl-3-(4-chlorophenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



15

0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorophenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.035 g (0.49 mmol) *n*-Butylamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das gleiche Volumen Wasser zugesetzt, wobei das Produkt ausfällt. Nach Filtration wird mehrfach mit Diethylether gewaschen. Es werden 0.072 g (76% d. Th.) des Produktes erhalten.

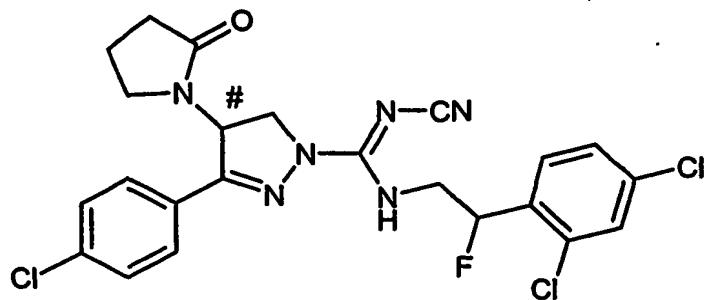
- 145 -

LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.44$ min,MS (ESIpos): $m/z = 387$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.91$ (t, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.95 (t, 1H).

Beispiel 405

3-(4-Chlorphenyl)-N¹-cyano-N-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-fluorethyl]-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



10 Enantiomerentrennung von Beispiel 354 nach Methode 17 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (>98% ee).

HPLC (Methode 17): $R_t = 5.90$ min. (zweite Fraktion)

In Analogie zu den zuvor beschriebenen Beispielen werden die Verbindungen der Beispiele 406 bis 415 hergestellt.

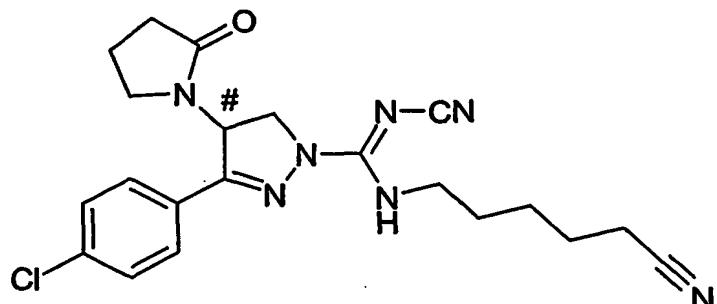
Beispiel	Struktur	m/z , [$M+H$] ⁺	R_t [min]	LC-MS-Methode
406		431	2.34	15

- 146 -

Beispiel	Struktur	m/z, [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS-Methode
414		486	1.96	14
415		431	2.36	14

Beispiel 416

3-(4-Chlorophenyl)-N'-cyano-N-(5-cyanopentyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



5

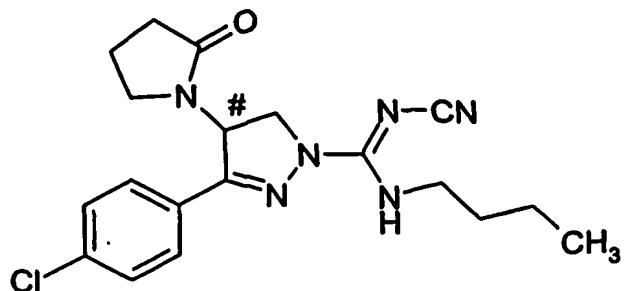
Enantiomerentrennung von Beispiel 394 nach Methode 21 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 1 (> 99.5% ee).

HPLC (Methode 21): R_t = 6.37 min

Beispiel 417

10 N-Butyl-3-(4-chlorophenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

- 148 -

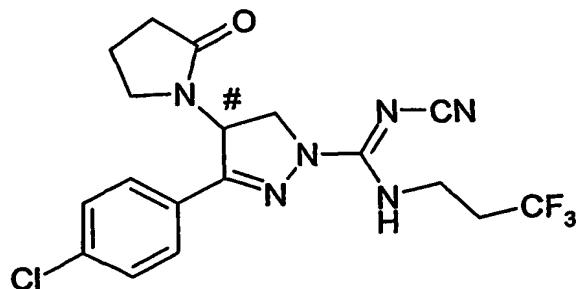


Enantiomerentrennung von Beispiel 396 nach Methode 22 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 1 (> 99.5% ee).

HPLC (Methode 22): $R_t = 5.32$ min

5 **Beispiel 418**

3-(4-Chlorophenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



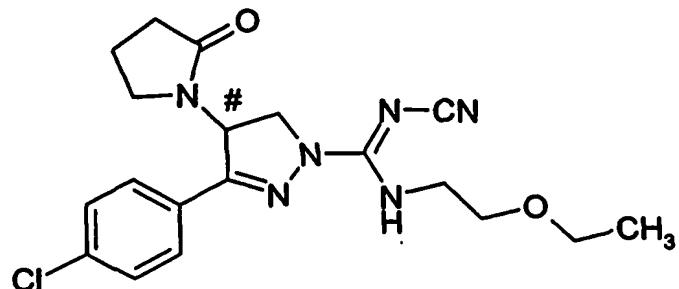
10 Enantiomerentrennung von Beispiel 393 nach Methode 22 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 1 (> 99% ee).

HPLC (Methode 22): $R_t = 5.14$ min

Beispiel 419

3-(4-Chlorophenyl)-N'-cyano-N-(2-ethoxyethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

- 149 -

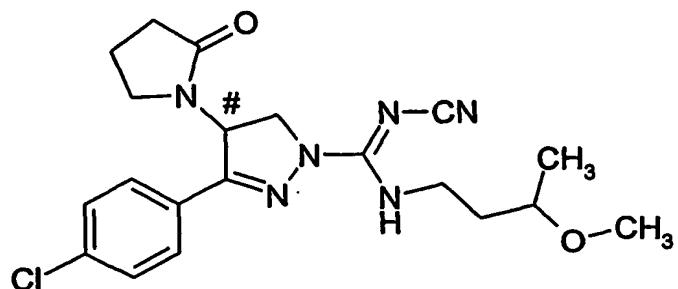


Enantiomerentrennung von Beispiel 391 nach Methode 22 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (> 99.5% ee).

HPLC (Methode 22): $R_t = 11.35$ min

5 **Beispiel 420**

3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-N-(3-methoxybutyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



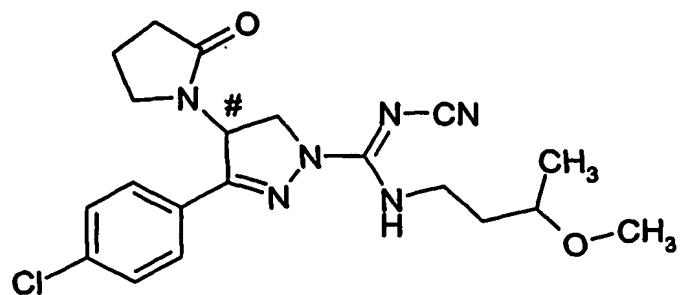
10 Enantiomerentrennung von Beispiel 410 nach Methode 22 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 1/Diastereomer 1 (> 99.5% ee).

HPLC (Methode 22): $R_t = 5.11$ min

Beispiel 421

3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-N-(3-methoxybutyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

- 150 -



Enantiomerentrennung von Beispiel 410 nach Methode 22 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 1/Diastereomer 2 (> 99.5% ee).

HPLC (Methode 22): $R_t = 6.64$ min

B) Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**Abkürzungen:**

DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
FCS	Fetal Calf Serum
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid

Die Eignung der erfundungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen kann in folgenden Assaysystemen gezeigt werden:

In vitro Assays**a) Zellulärer, funktioneller *in vitro*-Test**

Die Identifizierung von Agonisten des humanen Protease Aktivierten Rezeptors 1 (PAR1) sowie die Quantifizierung der Wirksamkeit der hier beschriebenen Substanzen erfolgt mit Hilfe einer rekombinanten Zelllinie. Die Zelle leitet sich ursprünglich von einer embryonalen Nierenzelle des Menschen (HEK293; ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA) ab. Die Testzelllinie exprimiert konstitutiv eine modifizierte Form des calcium-sensitiven Photo-proteins Aequorin, das nach Rekonstitution mit dem Co-Faktor Coelenterazin bei Erhöhungen der freien Calcium-Konzentration im inneren mitochondrialen Kompartiment Licht emittiert (Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T.; *Nature* 1992, 358, 325-327). Zusätzlich exprimiert die Zelle stabil den endogenen humanen PAR1-Rezeptor sowie den endogenen purinergen Rezeptor P2Y2. Die resultierende PAR1-Testzelle reagiert auf Stimulation des endogenen PAR1 oder P2Y2-Rezeptors mit einer intrazellulären Freisetzung von Calcium-Ionen, die durch die resultierende Aequorin-Lumineszens mit einem geeigneten Luminometer quantifiziert werden kann (Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* 1996, 17, 235-237).

Für die Prüfung der Substanz-Spezifität wird deren Wirkung nach Aktivierung des endogenen PAR1-Rezeptors mit der Wirkung nach Aktivierung des endogenen purinergen P2Y2-Rezeptors verglichen, der den gleichen intrazellulären Signalweg nutzt.

Testablauf: Die Zellen werden zwei Tage (48 Std.) vor dem Test in Kulturmedium (DMEM F12, ergänzt mit 10% FCS, 2 mM Glutamine, 20 mM HEPES, 1,4mM Pyruvat, 0,1mg/ml Gentamycin, 0,15% Na-Bicarbonat; BioWhittaker Cat.# BE04-687Q; B-4800 Verviers, Belgien) in 384-Loch-

- 152 -

Mikrotiterplatten ausplattiert und in einem Zellinkubator (96% Luftfeuchtigkeit, 5% v/v CO₂, 37°C) gehalten. Am Testtag wird das Kulturmedium durch eine Tyrodelösung (in mM: 140 NaCl, 5 KCl, 1 MgCl₂, 2 CaCl₂, 20 Glucose, 20 HEPES), das zusätzlich den Co-Faktor Coelenterazin (25 µM) und Glutathion (4 mM) enthält, ausgetauscht und die Mikrotiterplatte anschließend für 5 weitere 3-4 Stunden inkubiert. Dann werden die Testsubstanzen auf die Mikrotiterplatte pipettiert und 5 Minuten nach Übertragung der Testsubstanzen in die Wells der Mikrotiterplatte wird die Platte in das Luminometer transferiert, eine PAR1-Agonist-Konzentration, die EC₅₀ entspricht, zu geschlossen und sofort das resultierende Lichtsignal im Luminometer gemessen. Zur Unterscheidung einer Antagonist-Substanzwirkung von einer toxischen Wirkung wird unmittelbar anschließend der endogene purinerge Rezeptor mit Agonist aktiviert (ATP, 10 µM Endkonzentration) und das resultierende Lichtsignal gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle A gezeigt:

Tabelle A:

Bsp. Nr.	IC ₅₀ [nM]
41	2
79	3
102	15
119	220
132	4
230	31
297	140
373	130
417	4
418	32

- 153 -

b) Thrombozytenaggregation

Zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation wird Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts, die innerhalb der letzten zehn Tage keine die Thrombozytenaggregation beeinflussende Medikation erhalten hatten, verwendet. Das Blut wird in Monovetten (Sarstedt, 5 Nümbrecht, Deutschland) die als Antikoagulans Natrium Citrat 3.8% (1 Teil Citrat + 9 Teile Blut) enthalten, aufgenommen. Zur Gewinnung von plättchenreichem Plasma wird das Citrat-Vollblut bei 2500 U/min für 20 min bei 4°C zentrifugiert.

Für die Aggregationsmessungen werden Aliquots des plättchenreichen Plasmas mit aufsteigenden Konzentrationen an Prüfsubstanz 10 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wird die Aggregation 10 durch Zugabe eines Thrombin-Rezeptor Agonisten (SFLLRN) in einem Aggregometer ausgelöst und mittels der turbidimetrischen Methode nach Born (Born, G.V.R., Cross M.J., The Aggregation of Blood Platelets; *J. Physiol.* 1963, **168**, 178-195) bei 37°C bestimmt. Die SFLLRN-Konzentration, die zur maximalen Aggregation führt, wird jeweils für jeden Spender individuell ermittelt.

Zur Berechnung der inhibitorischen Wirkung wird die Zunahme der Lichttransmission (Amplitude 15 der Aggregationskurve in %) 5 Minuten nach Zugabe des Agonisten in Gegenwart und Abwesenheit von Prüfsubstanz ermittelt und die Inhibition berechnet. Aus den Inhibitionskurven wird die Konzentration berechnet, die die Aggregation zu 50% hemmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle B gezeigt:

Tabelle B:

Bsp. Nr.	IC₅₀ [nM]
41	40
79	5
102	14
119	200
230	12
417	5
418	8

c) **Stimulation gewaschener Thrombozyten und Analyse im FACS (Fluorescence Associated Cell Sorter)**

Isolierung gewaschener Thrombozyten:

Humanes Vollblut wird mittels Venenpunktion von freiwilligen Spendern gewonnen und in 5 Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) überführt, die als Antikoagulans Natriumcitrat enthalten (1 Teil Natriumcitrat 3.8% + 9 Teile Vollblut). Die Monovetten werden bei 900 Umdrehungen pro Minute und 4°C über einen Zeitraum von 20 Minuten zentrifugiert (Heraeus Instruments, Deutschland; Megafuge 1.0RS). Das plättchenreiche Plasma wird vorsichtig abgenommen und in ein 50 ml-Falconrörchen überführt. Nun wird das Plasma mit ACD-Puffer 10 (44 mM Natriumcitrat, 20.9 mM Zitronensäure, 74.1 mM Glucose) versetzt. Das Volumen des ACD-Puffers entspricht einem Viertel des Plasmavolumens. Durch zehnminütige Zentrifugation bei 2500 Umdrehungen und 4°C werden die Thrombozyten sedimentiert. Danach wird der Überstand vorsichtig abdekantiert und verworfen. Die präzipitierten Thrombozyten werden zunächst vorsichtig mit einem Milliliter Waschpuffer (113 mM Natriumchlorid, 4 mM 15 Dinatriumhydrogenphosphat, 24 mM Natriumdihydrogenphosphat, 4 mM Kaliumchlorid, 0.2 mM Ethylenglycol-bis-(2-aminoethyl)-N,N,N',N'-tetraessigsäure, 0.1% Glucose) resuspendiert und dann mit Waschpuffer auf ein Volumen aufgefüllt, das dem der Plasmamenge entspricht. Der Waschvorgang wird ein zweites Mal durchgeführt. Nachdem die Thrombozyten durch eine erneute zehnminütige Zentrifugation bei 2500 Umdrehungen und 4°C präzipitiert worden sind, werden sie 20 vorsichtig in einem Milliliter Inkubationspuffer (134 mM Natriumchlorid, 12 mM Natriumhydrogencarbonat, 2.9 mM Kaliumchlorid, 0.34 mM Natriumdihydrogencarbonat, 5 mM HEPES, 5 mM Glucose, 2 mM Calciumchlorid und 2 mM Magnesiumchlorid) resuspendiert und mit Inkubationspuffer auf eine Konzentration von 300.000 Thrombozyten pro µl eingestellt.

25 FACS-Färbung und Stimulierung der humanen Thrombozyten mit humanem α-Thrombin in Gegenwart oder Abwesenheit eines PAR-1-Antagonisten:

Die Thrombozytensuspension wird mit der zu prüfenden Substanz bzw. des entsprechenden Lösungsmittels für 10 Minuten bei 37°C vorinkubiert (Eppendorf, Deutschland; Thermomixer Comfort). Durch Zugabe des Agonisten (0.5 µM bzw. 1 µM α-Thrombin; Kordia, Niederlande, 3281 NIH Units/mg; oder 30 µg/ml Thrombin receptor activating peptide (TRAP6); Bachem, 30 Schweiz) bei 37° und unter Schütteln von 500 Umdrehungen pro Minute wird die Thrombozytenaktivierung ausgelöst. Zu den Zeitpunkten 0, 1, 2.5, 5, 10 und 15 Minuten wird jeweils ein Aliquot von 50 µl entnommen und in einen Milliliter einfach-konzentrierte CellFix™-Lösung (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA) überführt. Zur Fixierung der Zellen werden sie 30 Minuten bei 4°C in der Dunkelheit inkubiert. Durch eine zehnminütige

- 155 -

Zentrifugation bei 600 g und 4°C werden die Thrombozyten präzipitiert. Der Überstand wird verworfen und die Thrombozyten werden in 400 µl CellWash™ (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA) resuspendiert. Ein Aliquot von 100 µl wird in ein neues FACS-Röhrchen überführt. 1 µl des thrombozyten-identifizierenden Antikörpers und 1 µl des aktivierungszustands-detektierenden Antikörpers werden mit CellWash™ auf ein Volumen von 100 µl aufgefüllt. Diese Antikörperlösung wird dann zur Thrombozytensuspension gegeben und 20 Minuten bei 4°C in der Dunkelheit inkubiert. Im Anschluss an die Färbung wird das Ansatzvolumen durch Zugabe von weiteren 400 µl CellWash™ erhöht.

Zur Identifizierung der Thrombozyten wird ein fluorescein-isothiocyanat-konjugierter Antikörper eingesetzt, der gegen das humane Glykoprotein IIb (CD41) gerichtet ist (Immunotech Coulter, Frankreich; Cat. No. 0649). Mit Hilfe des phycoerythrin-konjugierten Antikörpers, der gegen das humane Glykoprotein P-Selektin (Immunotech Coulter, Frankreich; Cat. No. 1759) gerichtet ist, lässt sich der Aktivierungszustand der Thrombozyten bestimmen. P-Selektin (CD62P) ist in den α-Granula ruhender Thrombozyten lokalisiert. Es wird jedoch nach *in-vitro*- bzw. *in-vivo*-Stimulierung zur äußeren Plasmamembran translokalisiert.

FACS-Messung und Auswertung der FACS-Daten:

Die Proben werden im Gerät FACSCalibur™ Flow Cytometry System der Firma Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA, vermessen und mit Hilfe der Software CellQuest, Version 3.3 (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA) ausgewertet und graphisch dargestellt. Das Maß der Thrombozytenaktivierung wird durch den Prozentsatz der CD62P-positiven Thrombozyten (CD41-positive Ereignisse) bestimmt. Es werden von jeder Probe 10.000 CD41-positive Ereignisse gezählt.

Die inhibitorische Wirkung der zu prüfenden Substanzen wird anhand der Reduktion der Thrombozytenaktivierung berechnet, die sich auf die Aktivierung durch den Agonisten bezieht.

25 Ex vivo Assay

Thrombozytenaggregation (Meerschweinchen)

Meerschweinchen (Stamm: Dunkin Hartley) werden in wachem oder narkotisiertem Zustand oral, intravenös oder intraperitoneal mit Prüfsubstanzen in geeigneter Formulierung behandelt. Als Kontrolle werden andere Meerschweinchen in identischer Weise mit dem entsprechenden Vehikel behandelt. Nach je nach Applikationsart unterschiedlich langer Zeit wird aus den tief narkotisierten Tieren Blut durch Punktions des Herzens oder der Aorta gewonnen. Das Blut wird in Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) die als Antikoagulans Natrium Citrat 3.8% (1

Teil Citratlösung + 9 Teile Blut) enthalten, aufgenommen. Zur Gewinnung von plättchenreichem Plasma wird das Zitrat-Vollblut bei 2500 U/min für 20 min bei 4°C zentrifugiert.

Die Aggregation wird durch Zugabe eines Thrombin-Rezeptor Agonisten (SFLLRN, 50 µg/ml) in einem Aggregometer ausgelöst und mittels der turbidimetrischen Methode nach Born (Born,

5 G.V.R., Cross M.J., The Aggregation of Blood Platelets; *J. Physiol.* 1963, *168*, 178-195) bei 37°C bestimmt.

Zur Aggregationsmessung wird die Zunahme der Lichttransmission (Amplitude der Aggregationskurve in %) 5 Minuten nach Zugabe des Agonisten ermittelt. Die inhibitorische Wirkung der verabreichten Prüfsubstanzen in den behandelten Tieren wird durch die Reduktion der 10 Aggregation, bezogen auf den Mittelwert der Kontrolltiere, berechnet.

In vivo Assay

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Thrombosemodellen in geeigneten Tierspezies, in denen die Thrombin-induzierte Plättchenaggregation über den PAR-1-Rezeptor vermittelt wird, untersucht werden. Als Tierspezies eignen sich Meerschweinchen und insbesondere Primaten (vergleiche: Kogushi M, Kobayashi H, Matsuoka T, Suzuki S, Kawahara T, Kajiwara A, Hishinuma I, *Circulation* 2003, *108 Suppl.* 17, IV-280; Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, *304*, 855-861).

C) Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Substanzen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:**5 Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung des Beispiels 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke, 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

- 10 Die Mischung aus der Verbindung des Beispiels 1, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben).

Orale Suspension:**15 Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung des Beispiels 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum) (Fa. FMC, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

20 Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die Verbindung des Beispiels 1 wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

- 158 -

Intravenös applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

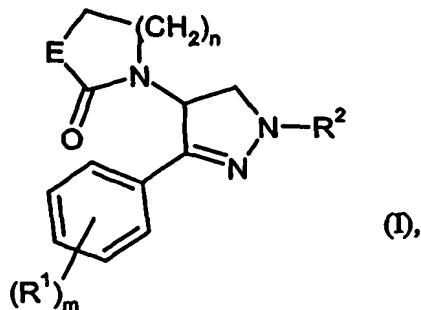
5 Herstellung:

Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

- 159 -

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



in welcher

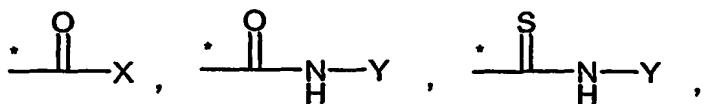
5 E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

10 R¹ für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkylaminocarbonyl oder -NH(C=O)OR⁹ steht,

wobei

R⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkylmethyl oder (C₆-C₁₀)-Arylmethyl steht,R² für eine Gruppe der Formel

15

steht,

wobei

- 160 -

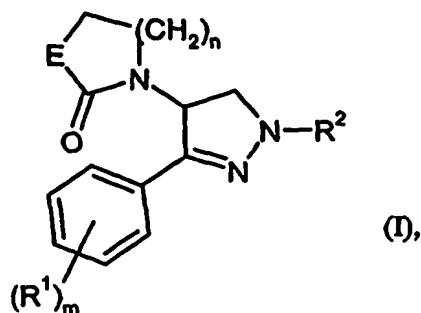
- * für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,
- X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,
wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,
- Y für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,
wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,
- 5 R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,
wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,
- 10 R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkylthio, -OR⁵, -C(=O)R⁶ oder -NR⁷R⁸ steht,
- 15 20 25 30 R⁵ für Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, gegebenenfalls mit Alkoxycarbonyl substituiertes Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxy-

- 161 -

carbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

- 5 R⁵ für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Benzyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Alkylcarbonyl steht,
- 10 wobei Aryl, Benzyl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,
- 15 R⁶ für Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkylamino, Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, Benzyloxy oder 5- bis 10-gliedriges Heterocycl steht,
- 20 wobei Aryl oder Benzyloxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,
- 25 R⁷ für Wasserstoff, Alkyl oder Benzyl steht,
- 30 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonyl oder gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylsulfonyl steht,
- und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze
- zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
2. Verbindung der Formel

- 162 -



in welcher

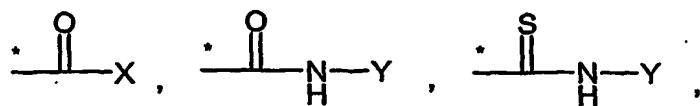
E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

5 n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkylaminocarbonyl oder -NH(C=O)OR⁹ steht,

wobei

10 R⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkylmethyl oder (C₆-C₁₀)-Arylmethyl steht,R² für eine Gruppe der Formel

steht,

15 wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

- 163 -

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

Y für (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkylthio, -OR⁵, -C(=O)R⁶ oder -NR⁷R⁸ steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, gegebenenfalls mit Alkoxy carbonyl substituiertes Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

- 164 -

R⁵ für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Benzyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Alkylcarbonyl steht,

wobei Aryl, Benzyl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkyl carbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

5 R⁶ für Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkylamino, Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, Benzylxy oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

10 wobei Aryl oder Benzylxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

15 R⁷ für Wasserstoff, Alkyl oder Benzyl steht,

20 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkylsulfonyl, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonyl oder gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylsulfonyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

3. Verbindung nach Anspruch 2,

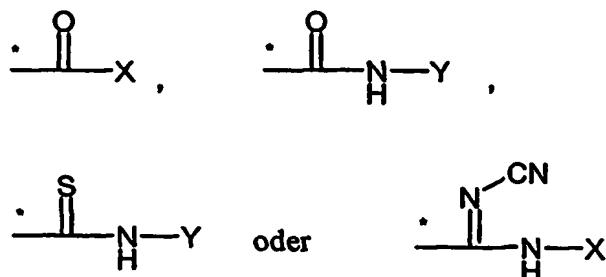
in welcher

E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

30 m für 0, 1 oder 2 steht,

- 165 -

n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy steht,R² für eine Gruppe der Formel

5 steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,Y für (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

10 R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

15 wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Mono-fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylamino-carbonyl und (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl,

20 R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Phenyl, Naphthyl, 5- oder 6-gliedriges Hetero-

- 166 -

aryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocycl, Cyano, Trifluormethyl, -OR⁵, -C(=O)R⁶ oder -NR⁷R⁸ steht,

wobei Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocycl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl,

5

10

R⁵ für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl steht,

R⁶ für (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

15

R⁸ für (C₁-C₄)-Alkyl oder gegebenenfalls mit (C₁-C₄)-Alkyl substituiertes Phenylcarbonyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

4. Verbindung nach Anspruch 2 oder 3,

in welcher

20

E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

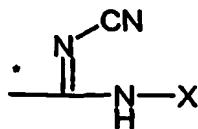
m für 0, 1 oder 2 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Amino, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

25

R² für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

5 X für R^3 oder $(C_1\text{-}C_6)$ -Alkylen- R^4 steht,

R^3 für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder $(C_3\text{-}C_6)$ -Cycloalkyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkyl und $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkoxy,

15 R^4 für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, $(C_5\text{-}C_6)$ -Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocycl, Cyano, Trifluormethyl, $-OR^5$ oder $-NR^7R^8$ steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocycl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Oxo, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkyl und $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkoxy,

20 R^5 für gegebenenfalls mit Fluor substituiertes $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkyl steht,

R^7 für Wasserstoff oder $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkyl steht,

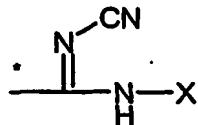
R^8 für $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkyl steht,

25 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 2 bis 4,

in welcher

- E für Methylen steht,
- m für 1 steht,
- n für 1 steht,
- 5 R¹ für Halogen steht,
- R² für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

- 10 * für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,
- X für R³ oder (C₁-C₆)-Alkylen-R⁴ steht,
- R³ für Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C₅-C₆)-Cycloalkyl steht,

15 wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Mono-fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

20 R⁴ für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cyclo-alkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocycl, Cyano, Trifluormethyl oder -OR⁵ steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocycl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig von-einander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy,

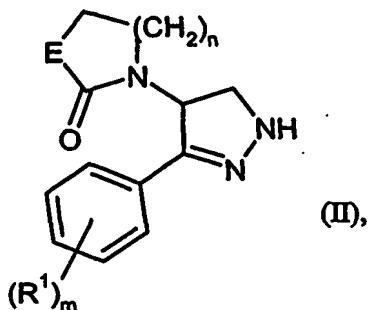
- 169 -

Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

R⁵ für Methyl oder Ethyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

5 6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 2 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel

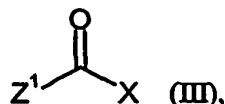


in welcher

R¹, E, m und n die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweisen,

10 entweder

[A] mit Verbindungen der Formel



in welcher

X die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist und

15 Z¹ für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, oder Hydroxy steht,

oder

[B] mit Verbindungen der Formel



- 170 -

in welcher

Y die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist,

oder

[C] mit Verbindungen der Formel

5 Y—NCS (V),

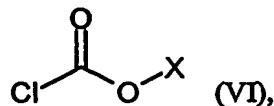
in welcher

Y die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist,

oder

[D] mit Verbindungen der Formel

10



in welcher

X die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist,

oder

15

[E] in zwei Stufen zunächst mit Diphenylcyanocarboimidat und anschließend mit Verbindungen der Formel

X—NH₂ (VII),

in welcher

X die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist,

umgesetzt werden.

20 7. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 2 bis 4 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

- 171 -

8. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
9. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
10. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert.
- 10 11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
12. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/007227

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	A61K31/4155	A61P9/00	C07D403/04	C07D409/14	C07D405/14
	C07D401/14	C07D413/04	C07D417/04	C07D403/14	C07D401/04
	C07D417/14	C07D413/14			

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 591 780 A (BAYER AG) 13 April 1994 (1994-04-13) page 27, line 26 – line 39; claim 1; examples 1,3-8; table 1 -----	1,11,12
A	EP 0 532 918 A (BAYER AG) 24 March 1993 (1993-03-24) cited in the application	2
X	page 15, line 8 – page 17, line 7; claim 1; examples 52,67-69,71,76 -----	11,12
A	WO 93/24463 A (BAYER AG ; KANELAKOPULOS JOHANNES (DE); FUCHS RAINER (DE); ERDELEN CH) 9 December 1993 (1993-12-09) cited in the application	2
X	page 21, line 5 – page 27, line 35; claim 1 -----	11,12
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 September 2004

Date of mailing of the international search report

28/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/007227

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 466 408 A (ROHM & HAAS) 15 January 1992 (1992-01-15) cited in the application	2
X	page 55, line 20 - page 57, line 55; claim 1; table I -----	11,12
A	EP 0 529 451 A (BAYER AG) 3 March 1993 (1993-03-03)	2
X	page 28, line 54 - page 30, line 35; claim 1 -----	11,12
A	AHN H-S ET AL: "NONPEPTIDE THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 26, no. 11, 2001, pages 1065-1085, XP002952319 ISSN: 0377-8282 the whole document -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/007227

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 10 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/007227

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0591780	A	13-04-1994	DE	4233713 A1	14-04-1994
			EP	0591780 A1	13-04-1994
			JP	6220051 A	09-08-1994
EP 0532918	A	24-03-1993	DE	4217862 A1	04-03-1993
			AU	657151 B2	02-03-1995
			AU	2129092 A	04-03-1993
			AU	657344 B2	09-03-1995
			AU	2129192 A	04-03-1993
			BR	9203347 A	06-04-1993
			BR	9203366 A	30-03-1993
			DE	4217863 A1	04-03-1993
			EP	0532918 A1	24-03-1993
			EP	0529451 A1	03-03-1993
			JP	5208960 A	20-08-1993
			JP	5213891 A	24-08-1993
			MX	9204841 A1	01-04-1993
			MX	9204843 A1	01-04-1993
			TR	26505 A	15-03-1995
			US	5525622 A	11-06-1996
			ZA	9206480 A	04-03-1993
			ZA	9206481 A	04-03-1993
WO 9324463	A	09-12-1993	DE	4217864 A1	02-12-1993
			AU	4313193 A	30-12-1993
			WO	9324463 A1	09-12-1993
EP 0466408	A	15-01-1992	AT	188690 T	15-01-2000
			AU	652762 B2	08-09-1994
			AU	8031391 A	16-01-1992
			AU	680315 B2	24-07-1997
			AU	8032394 A	13-04-1995
			BR	9102980 A	11-02-1992
			CA	2046420 A1	14-01-1992
			DE	69131899 D1	17-02-2000
			DE	69131899 T2	17-08-2000
			EP	0466408 A1	15-01-1992
			ES	2143459 T3	16-05-2000
			HU	58702 A2	30-03-1992
			IE	912449 A1	15-01-1992
			JP	3321186 B2	03-09-2002
			JP	6080642 A	22-03-1994
			MX	9100174 A1	05-06-1992
			NZ	238908 A	25-02-1994
			PT	98313 A , B	29-05-1992
			US	5798311 A	25-08-1998
			ZA	9105394 A	25-03-1992
EP 0529451	A	03-03-1993	DE	4217863 A1	04-03-1993
			AU	657151 B2	02-03-1995
			AU	2129092 A	04-03-1993
			AU	657344 B2	09-03-1995
			AU	2129192 A	04-03-1993
			BR	9203347 A	06-04-1993
			BR	9203366 A	30-03-1993
			DE	4217862 A1	04-03-1993
			EP	0532918 A1	24-03-1993
			EP	0529451 A1	03-03-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/007227

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0529451	A	JP	5208960 A	20-08-1993
		JP	5213891 A	24-08-1993
		MX	9204841 A1	01-04-1993
		MX	9204843 A1	01-04-1993
		TR	26505 A	15-03-1995
		US	5525622 A	11-06-1996
		ZA	9206480 A	04-03-1993
		ZA	9206481 A	04-03-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/007227

A. KLASSEFIZIERTUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/4155 A61P9/00 C07D403/04 C07D409/14 C07D405/14
C07D401/14 C07D413/04 C07D417/04 C07D403/14 C07D401/04
C07D417/14 C07D413/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 591 780 A (BAYER AG) 13. April 1994 (1994-04-13) Seite 27, Zeile 26 – Zeile 39; Anspruch 1; Beispiele 1,3-8; Tabelle 1 -----	1,11,12
A	EP 0 532 918 A (BAYER AG) 24. März 1993 (1993-03-24) in der Anmeldung erwähnt Seite 15, Zeile 8 – Seite 17, Zeile 7; Anspruch 1; Beispiele 52,67-69,71,76 -----	2
X	WO 93/24463 A (BAYER AG ; KANELLAKOPULOS JOHANNES (DE); FUCHS RAINER (DE); ERDELEN CH) 9. Dezember 1993 (1993-12-09) in der Anmeldung erwähnt Seite 21, Zeile 5 – Seite 27, Zeile 35; Anspruch 1 -----	11,12
A	WO 93/24463 A (BAYER AG ; KANELLAKOPULOS JOHANNES (DE); FUCHS RAINER (DE); ERDELEN CH) 9. Dezember 1993 (1993-12-09) in der Anmeldung erwähnt Seite 21, Zeile 5 – Seite 27, Zeile 35; Anspruch 1 -----	2
X	-----	11,12
	-----	-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- ^a Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

15. September 2004

28/09/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seymour, L

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007227

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
A	EP 0 466 408 A (ROHM & HAAS) 15. Januar 1992 (1992-01-15) in der Anmeldung erwähnt	2
X	Seite 55, Zeile 20 - Seite 57, Zeile 55; Anspruch 1; Tabelle I -----	11,12
A	EP 0 529 451 A (BAYER AG) 3. März 1993 (1993-03-03)	2
X	Seite 28, Zeile 54 - Seite 30, Zeile 35; Anspruch 1 -----	11,12
A	AWN H-S ET AL: "NONPEPTIDE THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, Bd. 26, Nr. 11, 2001, Seiten 1065-1085, XP002952319 ISSN: 0377-8282 das ganze Dokument -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/007227

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich Obwohl der Anspruch 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle Internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007227

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0591780	A	13-04-1994	DE	4233713 A1		14-04-1994
			EP	0591780 A1		13-04-1994
			JP	6220051 A		09-08-1994
EP 0532918	A	24-03-1993	DE	4217862 A1		04-03-1993
			AU	657151 B2		02-03-1995
			AU	2129092 A		04-03-1993
			AU	657344 B2		09-03-1995
			AU	2129192 A		04-03-1993
			BR	9203347 A		06-04-1993
			BR	9203366 A		30-03-1993
			DE	4217863 A1		04-03-1993
			EP	0532918 A1		24-03-1993
			EP	0529451 A1		03-03-1993
			JP	5208960 A		20-08-1993
			JP	5213891 A		24-08-1993
			MX	9204841 A1		01-04-1993
			MX	9204843 A1		01-04-1993
			TR	26505 A		15-03-1995
			US	5525622 A		11-06-1996
			ZA	9206480 A		04-03-1993
			ZA	9206481 A		04-03-1993
WO 9324463	A	09-12-1993	DE	4217864 A1		02-12-1993
			AU	4313193 A		30-12-1993
			WO	9324463 A1		09-12-1993
EP 0466408	A	15-01-1992	AT	188690 T		15-01-2000
			AU	652762 B2		08-09-1994
			AU	8031391 A		16-01-1992
			AU	680315 B2		24-07-1997
			AU	8032394 A		13-04-1995
			BR	9102980 A		11-02-1992
			CA	2046420 A1		14-01-1992
			DE	69131899 D1		17-02-2000
			DE	69131899 T2		17-08-2000
			EP	0466408 A1		15-01-1992
			ES	2143459 T3		16-05-2000
			HU	58702 A2		30-03-1992
			IE	912449 A1		15-01-1992
			JP	3321186 B2		03-09-2002
			JP	6080642 A		22-03-1994
			MX	9100174 A1		05-06-1992
			NZ	238908 A		25-02-1994
			PT	98313 A , B		29-05-1992
			US	5798311 A		25-08-1998
			ZA	9105394 A		25-03-1992
EP 0529451	A	03-03-1993	DE	4217863 A1		04-03-1993
			AU	657151 B2		02-03-1995
			AU	2129092 A		04-03-1993
			AU	657344 B2		09-03-1995
			AU	2129192 A		04-03-1993
			BR	9203347 A		06-04-1993
			BR	9203366 A		30-03-1993
			DE	4217862 A1		04-03-1993
			EP	0532918 A1		24-03-1993
			EP	0529451 A1		03-03-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007227

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0529451	A	JP 5208960 A	20-08-1993
		JP 5213891 A	24-08-1993
		MX 9204841 A1	01-04-1993
		MX 9204843 A1	01-04-1993
		TR 26505 A	15-03-1995
		US 5525622 A	11-06-1996
		ZA 9206480 A	04-03-1993
		ZA 9206481 A	04-03-1993

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.